

# **Chemische Konstitution und Pharmakologische Wirkung**

ihre Beziehungen zu einander bei den  
**Kohlenstoffverbindungen**

---

Eine Pharmakologie der Kohlenstoffverbindungen  
bekannter Konstitution

von

Prof. Dr. med. et phil. Adolf Oswald  
Zürich

---

Berlin

Verlag von Gebrüder Borntraeger

W35 Schöneberger Ufer 12a

1924

3023

---

Alle Rechte,  
insbesondere das Recht der Übersetzung in fremde Sprachen, vorbehalten  
Copyright 1924 by Gebrüder Borntraeger in Berlin

---



## Vorwort

### Motto:

Säen und pflanzen wir frisch, dem  
inneren Drang zu genügen!  
Wird auch die Ernte nicht uns —  
ernte die Früchte, wer kann.

Ottfried Mylius

Das Studium der Beziehungen zwischen chemischer Konstitution und physiologischer Wirkung der Kohlenstoffverbindungen erfreut sich in der jüngeren Zeit eines vermehrten Zuspruchs. Diese sehr zu begrüßende Erscheinung hat ihren Grund darin, daß mehrere Disziplinen aus ihm Förderung schöpfen.

In erster Linie ist die Pharmakologie zu nennen. Sie wird durch diese Forschungsrichtung aus ihren empirischen Bahnen gehoben und auf eine rationelle Basis gestellt. Wie sie schon längst erkannt hat, liegt ihr letztes Ziel nicht in der Erkenntnis der Wirkung der in der Natur vorkommenden oder vom synthetischen Chemiker gewonnenen Substanzen auf den Organismus, sondern darin, aufzuklären, an welche Teile der mitunter recht kompliziert gebauten Moleküle diese Wirkung gebunden ist. Dieses Ziel kann sie nur durch die Ermittlung der Beziehungen zwischen chemischem Bau und physiologischem Effekt erreichen.

Mit Hilfe der solchermaßen gewonnenen Errungenschaften wird sie in den Stand gesetzt, selbst synthetisch vorzugehen und dem Arzneimittelchemiker ratend beizustehen. Die mit der Pharmakologie eng verbundene Arzneimittelchemie erfährt somit von den auf diesem vergleichenden Wege erreichten Resultaten, wie schon viele Beispiele dartun, mächtige Förderung. Durch die Fortschritte der Chemie wird ihrerseits diese Art vergleichender Pharmakologie ermöglicht.

Weiterhin erwachsen aus der Aufklärung der physiologischen Wirkung chemischer Atomgruppen der allgemeinen Pathologie und wissenschaftlichen Therapie Fortschritte. Man denke beispielsweise an die Fieberlehre, an die Lehre der Konstitutions- und Infektionskrankheiten, der Stoffwechselkrankheiten. Aus der Erkenntnis der antrifebril wirksamen chemischen Substanzen und der ihnen zugrunde liegenden Atom-

gruppierungen lassen sich nicht zu unterschätzende Rückschlüsse auf die Ursächlichkeit und den Vorgang des fieberhaften Prozesses ziehen. Die Wirksamkeit von Pharmacia bei Konstitutionskrankheiten, wie auch von Krankheiten überhaupt, insbesondere von Infektionskrankheiten, gestattet uns Einblicke in die den krankhaften Prozessen zugrunde liegenden Veränderungen im Zellchemismus, wie auch in die Eigenart und den biologischen Charakter der Infektionserreger. Insbesondere ermöglicht uns die toxische Wirkung vieler Substanzen Schlüsse auf die Ursache der verschiedensten Krankheiten und Krankheitserscheinungen, auf die zeitliche und konstituelle Disposition usw. zu ziehen.

Das Studium der Beziehungen zwischen chemischer Struktur und physiologischer Wirkung wird zunächst noch unendlich erschwert durch die zum Teil sehr große Rückständigkeit der Gewebs- und Zellchemie. Wir werden sehen, daß nur diejenigen Kohlenstoffverbindungen eine physiologische Wirksamkeit entfalten, welche mit dem Organismus eine chemische Reaktion eingehen. Da der Chemismus des lebenden Organismus für uns noch größtenteils in Dunkel gehüllt ist, ja wir die chemische Zusammensetzung nicht einmal der hauptsächlichsten Gewebs- und Zellbestandteile, der Proteine, der Lecithine usw. kennen, geschweige denn uns eine chemische Vorstellung vom lebenden Protoplasma machen können, ist es uns einstweilen noch nicht möglich über die Art der Reaktion eines Pharmakon mit der Zelle Klarheit zu verschaffen. Die Aufstellung einer chemischen Gleichung ist vor der Hand noch ein Ding der Unmöglichkeit, da man stets mit einer Unbekannten zu rechnen hat. In diese Verhältnisse bringt aber gerade die Erforschung der wirksamen Atomgruppen ein aufklärendes Licht. Durch die Aufdeckung der aktiven Teile der physiologisch wirksamen Substanzen werden wir in den Stand gesetzt, die im Organismus in Reaktion tretenden Atomgruppen zu erkennen. Die dieser Forschungsart eigene Methodik, mit ihren feinsten Nuancierungs- und Abstufungsmöglichkeiten, ist wie keine andere zur Ermittlung der so außerordentlich feinen vitalen Prozesse befähigt. Die Zellbiologie, wie die Biologie im allgemeinen werden durch sie mächtig gefördert.

Nicht unerwähnt soll bleiben, daß der lebende Organismus ein außerordentlich feiner Gradmesser ist für chemische Reaktionen und Ausschläge angibt, die durch keine chemische Methode zu erreichen sind. Durch die Bildung der spezifischen Antikörper z. B. werden molekulare Veränderungen kund gegeben, die sich einem rein chemischen Nachweis vollständig entziehen.

Wir ersehen aus dieser kurzen Skizzierung, daß zahlreiche Disziplinen an den Fortschritten des uns beschäftigten Wissenszweiges interessiert sind. Sowohl Pharmakologen und Arzneimittelchemiker wie Ärzte und Biologen werden ihn beachten müssen.

Die bisherigen Ergebnisse sind noch sehr lückenhaft. Nichtdestoweniger ist eine Zusammenstellung von großem Wert. Einmal treten aus ihr Lücken stärker hervor, andererseits lassen sich dadurch vermeintliche Lücken ausfüllen. Ebenso ergeben sich daraus neue Fragestellungen.

Der Stoff ist nach chemischen Gesichtspunkten angeordnet. Das hat seinen Grund darin, daß sich nur dann die dynamische Verwandtschaft vollkommen ermitteln und darlegen läßt, wie auch nur im Rahmen vergleichender Untersuchung die Wirksamkeit einer Substanz voll und ganz verständlich wird. Bei dieser Art des Vorgehens bekommen wir übrigens Aufschlüsse, die auf keinem anderen Wege erhältlich sind. Als zu beherzigendes Resultat wird sich in erster Linie ergeben, wie wenig Körperklassen bisher systematisch durchuntersucht sind und welch' ungeheures und reiche Ernte versprechendes Arbeitsfeld noch vor uns liegt.

Ich übergebe das Buch der Öffentlichkeit mit der Bitte um Nachsicht. Es soll keine erschöpfende Darstellung geben, wenngleich ich mich möglichster Vollständigkeit bemüht habe. Doch lag es nicht in meiner Absicht, ein Handbuch zu schreiben, sondern unter Benützung von allerdings möglichst vielen Belegen die bisher aufstellbaren Gesetze darzutun.

Um den nachdenkenden Leser anzuregen, habe ich oft die Aufmerksamkeit auf Lücken gerichtet, mit Vorliebe dort, wo sie durch jetzt schon zu Gebote stehende Mittel ausfüllbar sind.

Dem fremden Stoff sind viele eigene Beobachtungen eingegliedert, ohne daß dies immer besonders hervorgehoben ist. Auch habe ich zahlreiche Angaben der Literatur in eigenen Versuchen nachgeprüft. Der Stoff ist in einen allgemeinen und speziellen Teil gegliedert. Im ersten werden die allgemeinen Gesetzmäßigkeiten dargelegt, im zweiten die Körperklassen und -gruppen einzeln besprochen und, soweit möglich, die innerhalb ihrer Schranken geltenden Gesetze abgeleitet. In einer Einleitung werden allgemeine Gesichtspunkte dargelegt und in einem Anhang die Veränderungen, welche die chemischen Substanzen im tierischen Organismus durchmachen, an der Hand typischer Beispiele erörtert.

Ich habe jedem besprochenen chemischen Körper, auch dem einfachsten seine chemische Formel beigelegt. Ich bitte diese dem chemisch durchgebildeten Leser wohl überflüssig erscheinende Maßnahme damit zu entschuldigen, daß das Buch auch für chemisch weniger geschulte Kreise Interesse haben dürfte und dort dadurch das Verständnis wesentlich erleichtert wird.

Durch die Verzögerung der Drucklegung infolge der wirtschaftlichen Schwierigkeiten, sowie durch den Umstand, daß mir zwei große ausländische Fachzeitschriften erst nach Beginn der Drucklegung vollständig zur Verfügung standen, ist ein Nachtrag nötig geworden. Der

Leser findet darin die dort niedergelegten Beobachtungen. Auf den allgemeinen Teil hat diese nachträgliche Einsicht in die Originalien keinen Einfluß gehabt.

Ich will nicht versäumen, an dieser Stelle Herrn Dr. chem. Lehrfeld für die durch seine uneigennützig und aufopfernde Hilfe bei der Herstellung von Präparaten und der Durchführung von Tierversuchen mir erwiesene Unterstützung bestens zu danken.

Herrn Prof. Cloetta sei für die bereitwillige Zurverfügungstellung der in seiner Privatbibliothek befindlichen, sonst mir schwer zugänglichen, vollständigen Serie des Journal of Pharmacology and experimental Therapeutics und der Archives internationales de Pharmacodynamie et de Thérapie warm gedankt.

Zürich, im März 1924

A. Oswald

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
Einleitung . . . . .	1
<b>I. Allgemeiner Teil . . . . .</b>	<b>25</b>
<b>II. Spezieller Teil . . . . .</b>	<b>66</b>
<b>I. Aliphatische Verbindungen . . . . .</b>	<b>66</b>
a) Kohlenwasserstoffe . . . . .	66
$\alpha$ ) Grenzkohlenwasserstoffe . . . . .	66
$\beta$ ) Ungesättigte Kohlenwasserstoffe . . . . .	70
1. Äthylenreihe . . . . .	70
2. Acetylenreihe . . . . .	72
b) Alkohole . . . . .	72
$\alpha$ ) Einwertige Alkohole . . . . .	72
$\beta$ ) Mehrwertige Alkohole . . . . .	83
c) Aldehyde . . . . .	85
d) Ketone . . . . .	91
e) Äther . . . . .	93
f) Säuren . . . . .	96
$\alpha$ ) Karboxylverbindungen . . . . .	96
$\beta$ ) Sulfosäuren . . . . .	102
g) Halogenhaltige Kohlenwasserstoffe . . . . .	102
$\alpha$ ) Chlorhaltige Kohlenwasserstoffe . . . . .	102
$\beta$ ) Bromhaltige Kohlenwasserstoffe . . . . .	114
$\gamma$ ) Jodhaltige Kohlenwasserstoffe . . . . .	116
h) Ester . . . . .	119
i) Säureamide . . . . .	123
k) Nitro- u. Nitrosoverbindungen und Ester der salpetrigen und Salpetersäure . . . . .	141
l) Cyanverbindungen . . . . .	146
m) Schwefelverbindungen . . . . .	151
a) Verbindungen mit nicht oxydiertem Schwefel . . . . .	151
b) Verbindungen mit oxydiertem Schwefel . . . . .	156
$\alpha$ ) Sulfone . . . . .	156
$\beta$ ) Sulfosäuren . . . . .	165
<b>II. Karbozyklische Verbindungen . . . . .</b>	<b>167</b>
1. Aromatische Verbindungen . . . . .	167
a) Die unsubstituierten Verbindungen . . . . .	168
b) Phenole . . . . .	173
$\alpha$ ) Einwertige Phenole . . . . .	173
$\beta$ ) Mehrwertige Phenole . . . . .	180
c) Phenoläther . . . . .	185
d) Säureester der Phenole . . . . .	192
e) Alkohole . . . . .	194

	Seite
f) Aldehyde . . . . .	195
g) Ketone . . . . .	197
i) Thiophenole . . . . .	199
k) Karboxylverbindungen . . . . .	199
l) Sulfosäuren . . . . .	208
m) Ester . . . . .	209
n) Säureamide . . . . .	213
o) Chinone . . . . .	216
p) Halogenderivate . . . . .	223
q) Nitrile . . . . .	229
r) Nitroverbindungen . . . . .	231
2. Hydrierte karbozyklische Verbindungen . . . . .	233
1. Homozyklische Verbindungen . . . . .	235
a) Einfache Kohlenwasserstoffe . . . . .	235
b) Zyklische Ketone . . . . .	237
c) Hydroaromatische Verbindungen (Hydrozyklische, alizyklische Verbindungen) . . . . .	238
d) Alkylierte hydroaromatische Verbindungen (Terpene) . . . . .	240
α) Einfache Kohlenwasserstoffe (Terpene im engeren Sinne) . . . . .	240
β) Terpenalkohole . . . . .	243
γ) Terpenketone . . . . .	247
2. Heterozyklische Verbindungen . . . . .	267
1. Verbindungen mit Sauerstoff als Ringglied . . . . .	268
a) Dreigliederige Ringsysteme . . . . .	268
b) Viergliederige Ringsysteme . . . . .	268
c) Fünfgliederige Ringsysteme . . . . .	268
d) Sechsgliederige Ringsysteme (Pyrongruppe) . . . . .	270
2. Verbindungen mit Schwefel als Ringglied . . . . .	273
III. Stickstoffhaltige Verbindungen . . . . .	276
a) Ammoniak und seine aliphatischen Derivate . . . . .	276
b) Arylamine . . . . .	301
c) Diamine . . . . .	340
d) Tetramine . . . . .	348
e) Zyklylalkylamine . . . . .	350
f) Ammoniumbasen . . . . .	386
g) Heterozyklische Basen . . . . .	417
1. Ringsysteme mit einem Stickstoffatom als Ringglied . . . . .	417
α) Einfache Ringsysteme . . . . .	417
1. Dreigliederige Ringsysteme . . . . .	417
2. Viergliederige Ringsysteme . . . . .	418
3. Fünfgliederige Ringsysteme . . . . .	418
a) Einfache Basen . . . . .	418
b) Hydrierte Basen (Zyklische Imine) . . . . .	422
Azole . . . . .	426
4. Sechsgliederige Ringsysteme . . . . .	427
a) Einfache Basen . . . . .	427
b) Hydrierte Basen (Zyklische Imine) . . . . .	438
5. Siebengliederige Ringsysteme . . . . .	456
6. Zyklische Isoxime . . . . .	456

	Seite
7. Zusammengesetzte Systeme . . . . .	464
Oxazine . . . . .	483
Thiazine . . . . .	484
$\beta$ ) Di- und Polyzyklische Verbindungen mit je einem Stickstoffatom in einem Ringsystem . . . . .	485
1. Tropinderivate (Zykloheptane) . . . . .	485
2. Granataninderivate (Zyklooktane) . . . . .	532
3. Chinolinderivate . . . . .	533
4. Isochinolinderivate . . . . .	556
a) Morphingruppe . . . . .	556
b) Papaveringruppe . . . . .	584
c) Berberingruppe . . . . .	596
Korydalisalkaloide . . . . .	598
II. Ringsysteme mit zwei Stickstoffatomen im Ring . . . . .	600
1. Dreigliedriges Ringsystem . . . . .	600
2. Viergliedriges Ringsystem . . . . .	601
3. Fünfgliedriges Ringsystem . . . . .	601
$\alpha$ ) Pyrazole . . . . .	601
a) Pyrazole im engeren Sinne . . . . .	601
b) Pyrazoline . . . . .	605
c) Pyrazolone . . . . .	605
d) Benzopyrazole . . . . .	621
$\beta$ ) Imidazole . . . . .	621
4. Sechsgliedrige Ringsysteme (Diazine) . . . . .	629
a) Orthodiazine . . . . .	629
b) Metadiazine (Pyrimidine) . . . . .	630
c) Paradiazine (Pyrazine) . . . . .	631
III. Ringsysteme mit drei Stickstoffatomen im Ring . . . . .	633
1. Dreigliedriges Ringsystem . . . . .	633
2. Fünfgliedriges Ringsystem (Triazole) . . . . .	634
3. Sechsgliedriges Ringsystem (Triazine) . . . . .	634
IV. Ringsysteme mit vier Stickstoffatomen im Ring . . . . .	635
1. Fünfgliedriges Ringsystem (Tetrazole) . . . . .	635
2. Sechsgliedriges Ringsystem (Tetrazine) . . . . .	635
V. Dicyklische Basen . . . . .	635
(Imidazol, Pyrimidingruppe [Puringruppe]) . . . . .	635
h) Hydrazine . . . . .	655
i) Azoverbindungen . . . . .	662
k) Diazoverbindungen . . . . .	664
l) Hydroxylamin . . . . .	665
IV. Phosphorhaltige Verbindungen . . . . .	668
V. Arsenhaltige Verbindungen . . . . .	670
VI. Antimonhaltige Verbindungen . . . . .	707
VII. Halogenhaltige Verbindungen . . . . .	715
VIII. Schwefelhaltige Verbindungen . . . . .	717
IX. Selen- und Tellurhaltige Verbindungen . . . . .	720
X. Organische Metallverbindungen . . . . .	724

	Seite
<b>Anhang. Die Veränderungen der Kohlenstoffverbindungen im Organismus . . .</b>	<b>744</b>
a) Allgemeiner Teil . . . . .	744
Oxydation . . . . .	748
Reduktion . . . . .	750
Hydrolytische Spaltung . . . . .	751
Dehydrierung . . . . .	752
Desaminierung . . . . .	752
Entalkylierung . . . . .	754
Dekarboxylierung . . . . .	755
Synthesen . . . . .	756
a) Paarung mit Schwefelsäure . . . . .	756
b) Paarung mit Glukuronsäure . . . . .	757
c) Paarung mit Glykokoll . . . . .	758
d) Paarung mit Karbaminsäure . . . . .	759
e) Aminierung . . . . .	760
f) Sulfhydrierung . . . . .	760
g) Acetylierung . . . . .	761
h) Alkylierung . . . . .	761
i) Paarung mit Cystein . . . . .	762
b) Spezieller Teil . . . . .	763
α) Aliphatische Verbindungen . . . . .	763
β) Aromatische Verbindungen . . . . .	772
γ) Stickstoffhaltige Verbindungen . . . . .	790
δ) Metalloidhaltige und metallorganische Verbindungen . . . . .	804
 Nachtrag . . . . .	 806
Autorenverzeichnis . . . . .	838
Sachregister . . . . .	849
Sachregister über Veränderungen der Kohlenstoffverbindungen im Organismus . . . . .	885
Berichtigungen . . . . .	893



## Einleitung

Unsere Kenntnisse über die Beziehungen zwischen der chemischen Beschaffenheit der Stoffe und ihrer Wirkung auf den lebenden Organismus stammen erst aus jüngerer Zeit, der Gedanke als solcher ist aber schon in älteren Schriften zu treffen. So sagt Locke in seinem Essay concerning human understanding im Jahre 1690: „Wenn wir die mechanischen Affekte der Teilchen des Rhabarbers, des Schierlings, des Opiums und eines Menschen kennen würden, sowie ein Uhrmacher jene einer Uhr kennt..., so wären wir imstande, vorauszusagen, daß der Rhabarber einen Menschen abführen, der Schierling ihn töten und Opium ihn schlafen machen muß“. Diese und ähnliche Äußerungen sind freilich nur theoretische Spekulationen, abgeleitet von abstraktem Wissen, und konnten jedenfalls weder von Locke, noch von seinen Zeitgenossen oder seinen unmittelbaren Nachfolgern sachlich begründet werden. Dazu war erst eine hohe Entwicklung der Naturwissenschaften, vor allem der Anatomie und Physiologie (einschließlich der Pharmakologie) sowie der Chemie unerlässlich.

Letztere Bedingung begann sich zu erfüllen, als die Chemie in der ersten Hälfte des vergangenen Jahrhunderts ihre ersten Triumphe feierte. Doch reichte das für eine einigermaßen systematische Untersuchung nicht aus. Es mußte erst eine große Auswahl chemischer Substanzen geschaffen werden. Das geschah in der zweiten Hälfte des verfloßenen Jahrhunderts unter dem Einflusse des mächtigen Aufschwungs der modernen Chemie.

Die ersten Versuche zur systematischen Aufklärung der Beziehungen zwischen der Wirkung der Arzneikörper und ihrer chemischen Beschaffenheit tauchen in den sechziger Jahren des 19. Jahrhunderts auf. Anfangs nur vereinzelt und spärlich, wurden diese Untersuchungen immer häufiger. In den achtziger Jahren entwickelte sich der junge Wissenszweig zusehends, um dann mit dem Beginn des neuen Jahrhunderts sich mächtig auszubreiten.

Zurzeit verfügen wir über ein ansehnliches Beobachtungsmaterial. Doch fällt es auf, daß trotz desselben, trotz vielen auf diese Forschungsrichtung verwendeten Fleißes und trotz zahlreicher Einzelbeobachtungen eigentlich nur wenig allgemeine Gesetze formuliert worden sind. Nament-

lich fehlt es an einer einheitlichen Auffassung der ganzen Materie. Wir verfügen wohl über viele Einzeltatsachen, doch ist kaum je der Versuch ernstlich gemacht worden, sie zu einem synthetischen Ganzen zusammenzuschweißen. Man hat sich immer nur an Einzelheiten geklammert und darob die großen Linien übersehen.

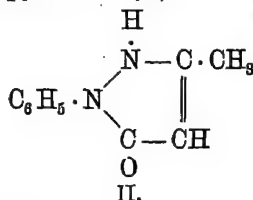
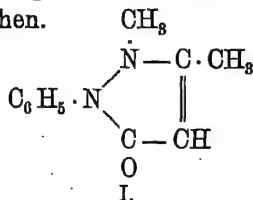
Freilich gibt es viele Befunde, die nicht dazu angetan sind, das Suchen nach allgemeinen Gesetzmäßigkeiten zu beleben. Viele beobachtete Gesetzmäßigkeiten gelten nur für eng umschriebene Gruppen von Substanzen, während benachbarte sie nicht mehr erkennen lassen. Der gleiche chemische Radikal verschiedenen Substanzen angegliedert, kann sie einzeln in ganz verschiedener Weise beeinflussen. Chemisch nahe verwandte Substanzen verhalten sich physiologisch oft ganz verschieden und anscheinend chemisch voneinander abweichende haben gleiche Wirkung. Oft genügen die geringsten Veränderungen im Molekül, um weitgehende Veränderungen im physiologischen Charakter zu verursachen und andere Male läßt sich ein Molekül weit abbauen, ohne daß es seine physiodynamischen Eigenschaften einbüßt. Aus all dieser Erkenntnis heraus ist man nur allzuleicht bereit, den Schluß zu ziehen, daß es überhaupt keine allgemeinen Gesetzmäßigkeiten gebe, und diese Meinung hört man noch heutzutage gelegentlich äußern. Wir wollen gleich bemerken, daß sie unrichtig ist. Es gibt tatsächlich allgemeine Gesetzmäßigkeiten. Man muß sie nur suchen. Man muß ihnen nachspüren, da wo sie zurzeit erkennbar sind und darf noch keine aufstellen wollen, da wo unsere Kenntnisse dazu noch nicht ausreichen. Bevor wir in ihre Schilderung eintreten, mögen die angeführten Einwände ins richtige Licht gerückt werden. Ebenso ist es notwendig, uns in einigen allgemeinen Betrachtungen zu ergehen, die für das Verständnis chemischer Einwirkungen auf den lebenden Organismus notwendig sein dürften.

Dem Umstand, daß eine Gesetzmäßigkeit nur für eine chemisch eng umschriebene Gruppe von Körpern gilt, nicht aber für benachbarte Gruppen, ist entgegenzuhalten, daß, wie wir noch ausführlich darlegen werden, die Wirksamkeit chemischer Substanzen gegenüber dem Organismus nicht ausschließlich durch chemische Faktoren bestimmt wird, sondern daß noch andere Momente schwer ins Gewicht fallen. Diese nichtchemischen Faktoren können bei chemisch verwandten Substanzen verschieden sein und dieser Umstand kann genügen, um die Wirksamkeit verschieden zu gestalten. Folgendes sei als Beispiel angeführt. Es ist, wie wir später ausführlich darlegen werden, eine allgemeine Regel, daß chemische Körper um so wirksamer sind, je mehr Kohlenstoffvalenzen in ihrem Molekül offen gelassen sind, d. h. je mehr Doppelbindungen sie enthalten. In der Reihe der Terpenketone sehen wir nun aber die Wirksamkeit gerade in umgekehrtem Sinne zunehmen. Die wenigst gesättigten sind die wirkungslosesten, die völlig gesättigten die

wirksamsten. In der gleichen Reihenfolge steigern sich gewisse physikalische Eigenschaften, die, wie wir sehen werden, für das Zustandekommen der Wirksamkeit von Bedeutung sind. Hier ist also das abweichende Verhalten durch Veränderungen der physikalischen Eigenschaften bedingt.

Zur Erläuterung des Umstandes, daß der gleiche Radikal, an verschiedene Körper angegliedert, diese dynamisch verschieden beeinflussen kann, sei folgendes Beispiel herangezogen. Die Angliederung einer Methylgruppe an eine aliphatische oder aromatische Substanz bedingt zumeist eine Erhöhung ihrer physiologischen Wirksamkeit. Die Angliederung des gleichen Radikals an ein Ammoniakmolekül setzt dagegen die Wirkung des letzteren herab. Endlich hat die Methylierung eines Hydroxyls in der aliphatischen Reihe eine Erhöhung, in der aromatischen eine Erniedrigung der Wirksamkeit des Grundkörpers zur Folge. Daraus möchte man schließen, daß die Angliederung einer Methylgruppe einen ganz verschiedenen Einfluß ausüben kann, oder anders ausgedrückt, daß die Methylierung in betreff ihres physiodynamischen Effekts keine allgemeine Gesetzmäßigkeit zuläßt. Diese Schlußfolgerung ist jedoch durchaus unstatthaft. Denn die Methylierung eines aliphatischen oder aromatischen Körpers, nämlich die C-Alkylierung, ist nicht zu identifizieren mit der Methylierung eines Ammoniakrestes (N-Methylierung) oder eines Hydroxyls (O-Methylierung), auch ist die Alkylierung eines alkoholischen und eines phenolischen Hydroxyls nicht dasselbe. Chemisch erhalten wir in allen diesen Fällen ganz verschiedene Körper. Kein Wunder daher, wenn auch der physiologische Charakter ein verschiedener ist. Es wäre vielmehr verwunderlich, wenn die Alkylierung, physiologisch gesprochen, auf alle diese Körper den gleichen Effekt hätte. Wir werden in der Tat sehen, daß es für das pharmakodynamische Verständnis nicht richtig ist, von den Substituenten auszugehen, sondern daß wir nur dann zu einem Ziel gelangen, wenn wir die Wirksamkeit des Stammkörpers zum Ausgangspunkt unserer Betrachtung machen.

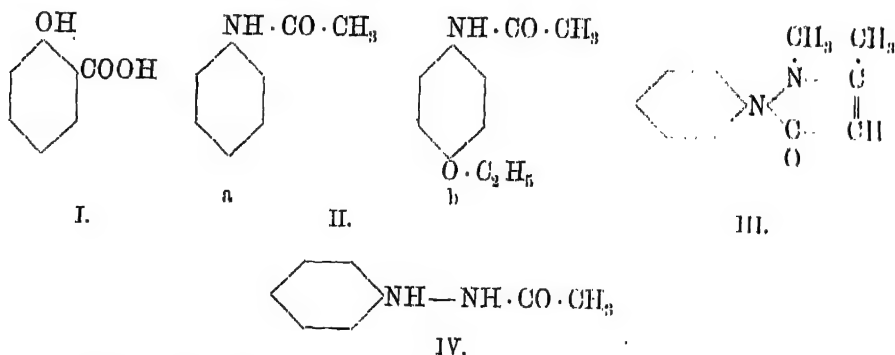
Gehen wir zu dem weiteren Argument über, wonach nahe verwandte Substanzen oft verschiedene Wirkungen ausüben, so wäre folgendes zu entgegnen. Antipyrin (I) hat fieberwidriges Vermögen. Dem eine Methylgruppe weniger enthaltenden Phenylmethylpyrazolon (II) wird ein solches abgesprochen.



Hiergegen ist zu bemerken, daß diese Auffassung als solche nicht richtig ist. Man kann vielmehr nur sagen, daß die entmethylierte Verbindung

in der angewendeten Dose eine antithermische Wirkung nicht besitzt, nicht aber daß sie ihr überhaupt abgeht. Es handelt sich somit nur um quantitative Unterschiede. Nun wissen wir aber, und werden es ausführlich darlegen, daß viele Substanzen durch N-Methylierung an Wirksamkeit gewinnen. Der Fall steht also nicht vereinzelt da. Es ist hier, wie überhaupt, stets notwendig, die Quantität zu berücksichtigen. Jede Wirkung ist eine Frage der Quantität, auch die Wirkungslosigkeit, denn für jeden pharmakologischen Effekt gibt es einen unteren Schwellenwert. Was unter ihm liegt, führt zu keinem sichtbaren Effekt. Doch berechtigt dieser Ausfall nicht ohne weiteres zum Schluß auf Wirkungslosigkeit. Stellt man sich auf diesen Standpunkt, so werden viele Veränderungen, die als solche der Qualität imponieren, als bloße quantitative Verschiebungen sich erkennen lassen.

Und nun zur Tatsache, daß Substanzen von ganz verschiedenem Bau gleiche pharmakodynamische Eigenschaften haben können! Da kennen wir einmal verschiedene Körperklassen, die alle eine fieberwidrige Wirkung haben. Wir finden unter ihnen einmal Phenolkörper [Salicylsäure (I) und deren Abkömmlinge], Anilinderivate [Antifobrin (IIa), Phenacetin (IIb)], Pyrazolone [Antipyrin (III)] und Hydrazine [Pyrodin (IV)].



Diese vier Gruppen sind chemisch unter sich ganz verschieden. Anilin hat basische Eigenschaften, Phenol saure, die Pyrazolone weichen, als heterozyklische Verbindungen, von den Benzolkörpern beträchtlich ab, die Hydrazine sind chemisch außerordentlich aktive Basen. Trotz dieser nicht verkennbaren und einschneidenden Unterschiede, die die vier Gruppen chemisch scharf voneinander trennen, lassen sich nun aber gemeinsame Züge erkennen. So enthalten sie alle einen Phenylradikal, und wie wir sehen werden, ist gerade dieser Radikal mit fieberwidrigen Eigenschaften begabt. Ein Pyrazolon, das keinen Phenylrest enthält, ein Hydrazin, das dieser Gruppe ledig ist, haben kein antipyretisches Vermögen. Alle diese Verbindungen sind Fiebermittel nur insofern, als sie den Phenylrest enthalten. Der übrige Teil des Moleküls hat gewissermaßen nur sekundäre Bedeutung. Der physio-

logischen Verwandtschaft entspricht somit hier, wie überall, trotz scheinbarer Differenzen eine chemische Verwandtschaft.

In der Aufklärung dieser Verhältnisse können wir noch weiter gehen. Es ist erwiesen, daß Anilinderivate nur dann antipyretisches Vermögen haben, wenn sie im Organismus in Paraminophenol



übergehen. Damit ist eine Brücke geschlagen zwischen den Anilinen und Phenolen. Wir gehen wohl nicht fehl, wenn wir die gleiche Umwandlung auch für die Phenylpyrazolone und Phenylhydrazine, die alle als Derivate des Anilins aufgefaßt werden können, annehmen.

Dem eben angeführten Beispiel ließen sich andere anreihen. Wir kennen etliche solcher „pharmakologischen“ Gruppen. Sie umfassen Körper mit verschiedenem Bau, die aber doch in Wirklichkeit eine chemische Verwandtschaft verbindet. Man kann also sagen, daß der physiologischen stets auch eine strukturelle Homologie parallel geht.

Wir ersen aus dem Mitgeteilten, daß die angeführten Argumente keineswegs gegen die Aufstellbarkeit allgemein gültiger Regeln und Gesetze ins Feld geführt werden können. Wir werden aus den folgenden Darlegungen denn auch sehen, daß es tatsächlich allgemeine Gesetzmäßigkeiten gibt und daß deren schon viele nachweisbar sind. Dabei soll freilich nicht verschwiegen werden, daß es der Fälle noch reichlich genug gibt, wo unsere derzeitigen Kenntnisse zu einer befriedigenden Auslegung noch nicht ausreichen. Darauf aber auf Regellosigkeit zu schließen, ist untunlich. Die Regeln und Gesetze, welche wir zurzeit aufstellen können, sind meist allgemeiner und grundlegender Natur, während die Detailgesetze uns vorderhand noch entgehen.

Es wird freilich jedermann gestehen, daß die Untersuchungen, welche dem uns gesteckten Ziele dienen, mit außerordentlich großen Schwierigkeiten zu kämpfen haben.

Das Objekt, an dem wir studieren, der lebende Organismus, ist so überaus kompliziert und die den Lebenserscheinungen zugrunde liegenden Vorgänge in ihren Einzelheiten so schwer faßbar, daß es vorderhand nicht möglich ist, Detailfragen in Angriff zu nehmen.

Wer an das Studium chemischer Einwirkungen auf den lebenden Organismus herantritt, muß sich mit einer Reihe von Tatsachen und allgemeinen Gesichtspunkten vertraut machen, die von der Eigenart der lebenden Materie und der Organisation des Körpers sich ableiten. Wir wollen auf diese des näheren eingehen.

Eine fundamentale und von jedem Biologen zu beherzigende Tatsache ist, daß der lebende Organismus nicht mit einem Reaktionssystem zu identifizieren ist, wie es der Chemiker im Laboratorium vor sich zu haben pflegt. Alle Reaktionen spielen sich in kolloidalem Medium ab. Nun haben Kolloide oder, richtiger ausgedrückt, kolloid gelöste Stoffe einen außerordentlich großen Einfluß auf den Verlauf chemischer Reaktionen. Sie können sie hochgradig beschleunigen, wie auch hochgradig verlangsamen. Beides hat der Organismus in seiner Macht. Mittels der Enzyme beschleunigt er Umsetzungen und Gleichgewichtsverschiebungen, die an und für sich in schwach alkalischer oder neutraler Lösung nur langsam verlaufen. Durch Bildung von Membranen hindert er den Reaktionseintritt chemisch aufeinander eingestellter Stoffe. Dank letzterem Umstande vermag er entgegengesetzte chemische Reaktionen im kleinsten Raum nebeneinander geschehen zu lassen, wie Oxydationen und Reduktionen, Spaltungen und Synthesen. Der Organismus arbeitet somit unter Bedingungen, wie sie eher dem Physikochemiker geläufig sind. Es handelt sich um ein chemisches Reaktionssystem, das fortwährend durch physikochemische Faktoren beeinflusst wird. Will man in das Dunkel des Körperchemismus eindringen, so muß man darum die Gesetze berücksichtigen, die die kolloidalen Systeme beherrschen. Auch unter dieser Voraussetzung dürfen wir uns aber nicht verhehlen, daß wir noch weit davon entfernt sind, einen nur irgendwie befriedigenden Einblick in die Geschehnisse des Zellchemismus zu gewinnen, denn das „kolloide System“, wie es die Körperzelle darstellt, ist so überaus kompliziert, daß wir vorderhand nicht daran denken können, es außerhalb des Organismus nachzubilden.

Außer den physikochemischen müssen wir naturgemäß auch die rein physikalischen Momente in Betracht ziehen. Eine Substanz kann nur wirksam sein, wenn sie in den Körpersäften löslich ist. Es sind also die Löslichkeitsverhältnisse zu studieren. Die Löslichkeit in den Körpersäften ist nun nicht gleichbedeutend mit Wasserlöslichkeit. Freilich beobachtet man vielfach eine Zunahme der Wirksamkeit mit steigender Wasserlöslichkeit. So ist das in Wasser leicht lösliche Phenol ein stärkeres Antiseptikum als das schwer lösliche Thymol. Das leicht wasserlösliche Acetylen lähmt die lebenswichtigen Zentren des verlängerten Markes stärker als das weniger lösliche Äthylen und dieses lähmt sie stärker als das schwer lösliche Äthan. Sauerstoffhaltige Terpene (Terpenketone) sind stärkere Krampfgifte als sauerstofffreie. Jene sind wasserlöslicher als diese. Die höheren Glieder fast aller homologen Reihen sind weniger wirksam als die niederen, sie sind alle weniger wasserlöslicher als diese.

Der Parallelismus zwischen Wasserlöslichkeit und dynamischem Vermögen ist aber meist nur innerhalb einer Gruppe zu beobachten.

Von einer Gruppe zur anderen besteht er nicht mehr. Sulfonal ist weit weniger wasserlöslich als Choral und doch steht es diesem an hypnotischer Kraft nicht nach.

Nicht selten sieht man eine Relation zwischen der Schnelligkeit des Eintrittes einer Wirkung, resp. der Dauer ihres Bestehens und der Wasserlöslichkeit. Das in Wasser leicht lösliche Chloralhydrat betäubt rasch, das schwer lösliche Sulfonal langsam. Dafür hält die Wirkung des letzteren länger an, als ob das in Wasser schwerer lösliche Produkt die Gewebe langsamer verließ als das weniger lösliche. Auch dieses Verhalten ist aber nicht konstant. Häufig genug findet man das Umgekehrte.

Die Wasserlöslichkeit hat also jedenfalls für das Zustandekommen und die Dauer einer Wirkung keine ausschlaggebende Bedeutung. Sie ist ein mitbestimmender, nicht aber ein entscheidender Faktor.

Wie wenig maßgebend sie ist, geht aus dem Grunde hervor, daß sie für die Herausbildung von Wirkungskraft gar nicht erforderlich ist. Um wirken zu können, genügt es, daß eine Substanz in Fett und fettähnlichen Stoffen, wie Cholestearinen, Lezithinen usw. (den sogen. Lipoiden), löslich ist, also Stoffen, die als integrierende Bestandteile und wichtige Einschlüsse in allen Körperzellen vorkommen.

Von hohem Belang hat sich vielfach das Verhältnis zwischen Lipoid- und Wasserlöslichkeit (das Teilungsverhältnis) erwiesen. Je größer der Quotient  $\frac{\text{Lipoidlöslichkeit}}{\text{Wasserlöslichkeit}}$ , um so stärker ist häufig die physiologische Wirksamkeit. Diese Verhältnisse finden sich z. B. in der Reihe der Disulfone sehr deutlich ausgeprägt. Der Quotient beträgt für Dimethylsulfomethan 0,1, für Sulfonal 0,11, für Trional 4,46. In der gleichen Reihenfolge nimmt die Wirksamkeit zu. Dieser Zusammenhang gilt aber nicht für alle Reihen.

Einen Einfluß auf das Zustandekommen von Wirksamkeit wie auch auf die Schnelligkeit des Eintrittes und des Vergehens einer Wirkung mag auch die Diffusionsgeschwindigkeit haben.

Ebenso ist die Flüchtigkeit von Bedeutung. Die leicht verdampfenden Äther haben eine raschere Narkosewirkung als die weniger flüchtigen homologen Alkohole. Ihr Zutritt zu den Hirnzellen und ihr Austritt aus denselben erfolgt rascher als der letzterer.

Ferner ist die Dissoziation in wässriger Lösung zu nennen. Bei basischen Substanzen steigt die Wirksamkeit oft mit der Stärke derselben. Das ist z. B. nachgewiesen für die hemmende Wirkung verschiedener organischer Basen (Nikotin, Mono-, Di- und Trimethylamin, Benzylamin) auf die Oxydationsprozesse lebender Zellen.

Weiterhin sind die unter der Bezeichnung der Oberflächenenergie bekannten Kräfte von hoher Bedeutung. So hat man für eine Reihe von Terpenketonen festgestellt, daß je größer ihre Tendenz ist, die

Oberflächenspannung des Wassers herabzusetzen, desto größer ihre Giftigkeit gegenüber einzelligen Wesen ist. Dasselbe gilt für die Giftigkeit der aliphatischen Alkohole gegenüber den verschiedensten Lebewesen.

Dieser Zusammenhang ist möglicherweise ganz einfacher Natur. Wir wissen, daß eine Substanz die Oberflächenspannung ihres Lösungsmittels dann herabsetzt, wenn sie sich an seinen Grenzflächen ansammelt. Je stärker die Ansammlung, desto größer die Oberflächenentspannung. Dadurch, daß sie sich nun im Organismus an manchen Orten ansammelt, sich also dort konzentriert, erreicht sie eher ihre physiologische Reizschwelle, d. h. kann eher zur Wirksamkeit kommen. Für die Bildung von Grenzflächen ist in den kolloidalen Systemen der Körperzellen reichlich Gelegenheit geboten.

Endlich sei die Adsorbierbarkeit durch feste, bzw. kolloid gelöste Stoffe genannt. Auch sie mag in letzter Instanz dadurch einen Einfluß auf die physiologische Wirksamkeit ausüben, daß sie eine lokale Anreicherung vermittelt. Nach neueren Untersuchungen beruht die Anhäufung von Stoffen in Lipoidsubstanzen auf Adsorption.<sup>1</sup>

Der Einfluß physikalischer Faktoren kommt deutlich zum Ausdruck beim Vergleich längerer Reihen homologer Stoffe. Es ist eine ziemlich allgemeine Erscheinung, daß die Wirksamkeit innerhalb der gleichen Reihe mit zunehmendem Molekulargewicht anwächst. Doch besteht die Progression nur so lange, als die Substanzen annähernd gleiche physikalische Eigenschaften haben. So nimmt bei den aliphatischen Kohlenwasserstoffen die Wirksamkeit nur bis zum Oktan zu. Von dort an nimmt sie wieder ab. Die niederen Glieder sind eben bei gewöhnlicher oder Körpertemperatur Gase oder Flüssigkeiten mit niederem Siedepunkt, während die folgenden einen immer höheren und schließlich einen sehr hohen Siedepunkt haben. Je mehr nun dieser steigt, um so geringer ist die Möglichkeit der Wirkungsfähigkeit. Die bei gewöhnlicher oder Körpertemperatur festen Stoffe sind physiologisch wirkungslos.

Ein weiteres Beispiel stellen die schon erwähnten Terpenketone dar, bei denen die Intensität der Wirksamkeit nicht, wie das sonst allgemein der Fall ist, mit dem Grad der Ungesättigtheit ihres Moleküls zunimmt, sondern, wie wir gesehen haben, nach Maßgabe physikalischer Faktoren. Hier wird also gewissermaßen die chemische Gesetzmäßigkeit von einer physikalischen durchkreuzt.

So hohe Bedeutung nun aber die physikalischen und physikochemischen Faktoren für das Zustandekommen einer Wirkung haben, die Wirkung selbst bedingen sie nicht. Sie sind nur Vorbedingungen dazu. Sie besorgen den Transport, die Verbreitung der Stoffe im Organismus, ihre Aufnahme in das Blut, ihren Übergang in die Gewebe

1) S. Loewe, Zur physikalischen Chemie der Lipoide, I., II., III. und IV., Biochem. Zeitschr. 42, 150, 190, 205 und 207 (1912).



und Zellen, sowie ihren Austritt aus den Organen. Im weiteren beherrschen sie die Raschheit des Eintrittes einer Wirkung, sowie ihre Dauer. Sie sind somit Funktionen der Zeit und der Quantität. Die Qualität dagegen beruht auf einer chemischen Reaktion und setzt eine chemische Affinität voraus. Das dürfte wenigstens für die übergroße Mehrzahl aller chemischen Substanzen der Fall sein. Daß es solche gibt, die rein physikalisch (durch Kontakt) wirken, mag nicht bestritten werden, wir haben sogar Gründe für das Bestehen dieses Wirkungsmodus, er ist aber nicht der häufigste.

Nach dem Gesagten hängt die Wirksamkeit letzten Endes von den chemischen Eigenschaften eines Stoffes, d. h. von seinem chemischen Bau ab. Darum sind wir berechtigt, Beziehungen zwischen chemischem Bau und physikalischer Wirkung vorauszusetzen. Doch darf dies nur unter dem eben gemachten Vorbehalt geschehen.

Die physikalischen und physikochemischen Eigenschaften ermöglichen das Zustandekommen der Wirksamkeit, sie können sie fördern und erleichtern oder aber erschweren und ganz aufheben. Man kann darum, stellt man sich auf den ausschließlich chemischen Standpunkt, von einer Substanz zum voraus immer nur sagen, daß sie eine Wirkung haben kann, nicht aber daß sie sie haben muß.

Eine chemische Wechselwirkung mit den Körperbestandteilen ist auch für jene Substanzen zu stipulieren, die in außerordentlich geringen, man möchte sagen, infinitesimalen Mengen im Vergleich zur Masse des Organismus wirksam sind, z. B. viele Alkaloide, Blausäure usw. Strychnin tötet einen erwachsenen Menschen in Dosen von 0,1 bis 0,12 g und löst eine nachweisbare Wirkung in solchen von 3 mg aus. Blausäure tötet einen Menschen in Gaben von 0,05 g und zeigt eine deutliche Wirkung in solchen von  $\frac{1}{2}$  mg. Adreanlin löst bei manchen Menschen einen erkennbaren Effekt in Gaben von 0,1 mg aus. Auf die gesamte Blutmenge verteilt, die für den erwachsenen Menschen auf 5,5 Liter geschätzt wird, lassen sich für die genannten Substanzen folgende Verdünnungsgrade berechnen. Für eine tödliche Strychnindosis 1:55 000, für eine wirksame Dosis 1:1800 000; für eine tödliche Blausäuredosis 1:110 000, für eine wirksame 1:11000 000; für wirksame Adrenalinmengen 1:55000 000. Hierzu kommt, daß z. B. Strychnin, wie viele andere Alkaloide, den Organismus nachweislich zum allergrößten Teil unzersetzt verläßt.

Stellen wir den angeführten Zahlen die Empfindlichkeitsgrenzen von als besonders empfindlich bekannten chemischen Reaktionen gegenüber, z. B. von Silbernitrat und Salzsäure, Bariumchlorid und Schwefelsäure, so haben wir für erstere 1:1000 000, für letztere 1:400 000. Hieraus müßte man auf eine außerordentlich große Reaktionsfähigkeit seitens des Organismus gegenüber den herangezogenen Substanzen schließen. Diese Betrachtungsweise entspricht jedoch dem wahren Sach-

verhält nicht. In Wirklichkeit kommt es nicht zu einer gleichmäßigen Verteilung der Substanzen im Blut, noch weniger etwa in allen Organen, sondern die Substanzen begeben sich vorzugsweise in jede Körperteile, auf die sie einwirken, und häufen sich darin an. Es tritt eine Lokalisation ein. Und diese geht dem physiologischen Effekt voraus.

Eine Lokalisation hat sich für viele Substanzen experimentell nachweisen lassen. Begreiflicherweise hat man hierzu vornehmlich Farbstoffe verwendet. So sammelt sich Methylenblau vorzugsweise in peripheren Nervenendigungen an, ebenso in bestimmten Zellen der Bauchspeicheldrüse und in einer besonderen Kategorie von Muskelfasern. Auch für Substanzen, die keine färberischen Eigenschaften haben, ist eine „Organotropie“ nachgewiesen worden. Sie ist z. T. an histologischen Veränderungen erkenntlich, welche sie am Orte ihrer Ansammlung hinterlassen. Das ist z. B. für Ekgoninderivate im Leberparenchym, für Kokain und Stovain in den sensiblen Nervenfasern<sup>1</sup>, für Kurare in den Endigungen der motorischen Nervenfasern festgestellt. Andere Stoffe verraten ihre Gegenwart nur unter Zuhilfenahme geeigneter Reagentien. So ist Anilin durch 1-, 2-Naphthochinon-4-sulfosäure nachweisbar.<sup>2</sup>

Ein derartiges Auswahlvermögen, welches noch für viele andere chemische Körper dargetan ist, müssen wir für die weiter oben erwähnten Verbindungen annehmen. So für das Krampfgift Strychnin in der grauen Substanz des Rückenmarks, dem Sitz der Reflexzentren, für das Adrenalin in den peripheren Endigungen der sympathischen Nervenfasern, resp. in deren Myoneuraljunktion, für die Blausäure im Respirationszentrum.

Das für die physiologische Wirksamkeit so überaus wichtige Auswahlvermögen seitens der Gewebe kann auf verschiedene Weise zustandekommen gedacht werden. Es können einmal rein physikalische Momente in Betracht kommen. Es kann sich um eine besondere Löslichkeit der Stoffe in den Gewebszellen resp. in deren Membranen handeln, wobei die Adsorption eine Rolle spielen mag. Dieser Vorgang ist für vom Organismus getrennte tierische Gebilde nachgewiesen. So konzentriert eine in eine verdünnte Farbstofflösung eingetauchte Wollfaser den Farbstoff auf sich. Für verschiedene Gruppen von Pharmaca ist nachgewiesen, daß sie eine besonders große Löslichkeit in Fetten und fettähnlichen Körpern, den schon erwähnten Lipoiden haben, so für die Schlaf-, Fieber- und lokalbetäubenden Mittel. Ja ihre Wirksamkeit geht sogar ihrer Lipoidlöslichkeit, resp. der Größe ihres Verteilungskoeffizienten zwischen Fett,

---

1) C. G. Santesson, Über die Wirkung von Kokain und Stovain auf die Nervenfasern. Skand. Arch. f. Physiol. 21, 35 (1908).

2) P. Ehrlich und C. Herter, Über einige Verwendungen der Naphthochinon-sulfosäure. Zeitschr. f. physiol. Chem. 41, 379 (1904).

bzw. fettähnlichen Substanzen, und Wasser parallel.<sup>1</sup> Daraus hat man später geglaubt, die Konsequenz ziehen zu dürfen, daß der physiodynamische Effekt bloß die Folge der Gegenwart fremder Substanzen in den fetten und fettähnlichen Zellbestandteilen ist, im Falle der Narkose also in den Gehirnzellen. Diese Auffassung ist weiter ausgebaut worden, in der Weise, daß man physikalische Zustandsänderungen der Zellkolloide als Ursache der physiologischen Wirkung annahm. So soll die Erregung nervöser Gebilde und der analoge Zustand anderer Zellarten mit einer „Auflockerung“ der Zellkolloide<sup>2</sup>, die Lähmung mit einer „Verdichtung“ derselben verknüpft sein. Danach wäre die Narkose eine Folge der Verdichtung der Hirnzellenlipide.<sup>3</sup> Später hat Traube sämtliche pharmakologischen Wirkungen auf physikochemische Prozesse dieser Art zurückführen wollen.

So sehr nun aber solche und ähnliche Momente bei vitalen Prozessen zweifellos eine Rolle spielen mögen, so erschöpfen sie doch nicht den ganzen Vorgang. Wir werden trotz dieser Ermittlungen an der weiter oben dargelegten Auffassung festhalten müssen, wonach Faktoren dieser Art wohl einen Wert im Sinne der Elektivität haben mögen, nicht aber die Hauptdeterminante der qualitativen Wirksamkeit darstellen. Die physikalischen Faktoren stellen eine erste Selektion dar, die zweite und endgültige, für die Qualität der Wirksamkeit ausschlaggebende, ist die chemische Affinität.

Aus dieser Tatsache heraus ergibt sich die Schlußfolgerung, daß die physiologisch wirksamen Stoffe Atomgruppierungen enthalten müssen, die auf Atomgruppierungen der Zytoplasten eingestellt sind und mit ihnen zu reagieren vermögen. Nur wenn eine Zelle solche Atomkomplexe enthält, kann sie für eine chemische Substanz empfindlich sein und nur wenn eine chemische Substanz solche adäquate Gruppen enthält, kann sie auf die Zelle einwirken und in ihren Chemismus eingreifen. Aus dieser Vorstellung ergibt sich des weiteren, daß die Erkenntnis der angreifenden Atomgruppierungen bestimmte Rückschlüsse auf den chemischen Bau des angegriffenen Objektes, also der Gewebszellen, zu ziehen gestattet.

Es mag bemerkt werden, daß man auf diese Art in sehr einfacher Weise Unterschiede im Zellmechanismus verschiedener Zellarten nach-

---

1) H. Meyer, Zur Theorie der Alkohalnarkose. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 42, 109 (1899) und 46, 338 (1901). — Overton, Studien über die Narkose. Jena 1901.

2) R. Höber, Beiträge zur physikalischen Chemie der Erregung und der Narkose. Pflügers Arch. 120, 492 (1907). — Ders., Die physikalisch-chemischen Vorgänge bei der Erregung. Zeitschr. f. allgem. Physiol., 10, Sammelref., 173 (1910) und Ders., Physikalische Chemie der Zelle, 3. Aufl. (1911) 225 und 414.

3) S. Loewe, Membran und Narkose. Weitere Beiträge zu einer kolloidchemischen Theorie der Narkose. Biochem. Zeitschr. 57 161 (1913).

gewiesen hat. So ist festgestellt, daß von den mit Methylenblau vital sich färbenden Zellarten die einen den Farbstoff als solchen aufstapeln, die anderen ihn in seine Leukoverbindung überführen und eine dritte Gruppe ihn in eine Verbindung verwandelt, die erst unter der Behandlung mit Salzsäure den ursprünglichen Farbstoff regeneriert.<sup>1</sup>

Spielt nun die chemische Affinität bei jeder chemischen Einwirkung eine ausschlaggebende Rolle, so stellt doch der Grad der chemischen Reaktionsfähigkeit, wie sie der Chemiker von den Beobachtungen im Reagensglas her kennt, keinen Maßstab für die Intensität der physiologischen Wirksamkeit dar. Außerhalb des Organismus weniger reaktionsfähige Substanzen können physiologisch wirksamer sein als reaktionsfähigere und umgekehrt können chemisch leichter angreifbare pharmakodynamisch hinter chemisch schwerer angreifbaren zurückliegen. Das steht nicht im Widerspruch zu dem eben Gesagten. Es ist eben zu berücksichtigen, daß die treibenden Faktoren im lebenden Organismus andere sind als im Reagensglas des Chemikers. Der lebende Körper arbeitet vorzugsweise mit Fermenten (Enzymen, Katalysatoren), Stoffen, die in geringsten Mengen Vorgänge einzuleiten und durchzuführen vermögen, die im Laboratorium nur durch die eingreifendsten Prozeduren, hohe Temperaturen, starke Säuren oder Basen, heftige Oxydations- oder Reduktionsmittel u. dgl. erreichbar sind.

Über die Natur der Enzyme und ihre Wirkungsart sind wir noch im Dunkeln. Es gehört auch nicht in den Rahmen dieser Darlegungen, sich näher hierüber auszubreiten. Der Leser möge sich in dieser Frage an die Lehrbücher der physiologischen und physikalischen Chemie oder an Spezialwerke wenden.

Wir werden in einem besonderen Kapitel (s. Anhang) auf die Umsetzungen chemischer Art zu sprechen kommen, welche die Substanzen bei ihrem Durchgang durch den Organismus erleiden. Für das Verständnis der Wirksamkeit ist die Kenntnis derselben von hoher Bedeutung. Die Kenntnis der chemischen Veränderungen im Organismus eröffnet außerdem wertvolle Blicke in die biologische Tätigkeit der lebenden Gewebe.

Im allgemeinen läßt sich sagen, daß chemisch sehr labile Stoffe auch physiologisch different sind. Z. B. Hydrochinon, Pyrogallol, Hydroxylamin, Hydrazin. Das Umgekehrte ist aber nicht notwendigerweise der Fall. Die chemisch wenig reaktionsfähigen Grenzkohlenwasserstoffe, Benzol, Phenathren und andere mehr, sind physiologisch wirksam.

Wie wenig der physiologische Wirkungsgrad eine Funktion der chemischen Reaktionsfähigkeit ist, ergibt sich aus dem Vergleich nahe

---

1) C. Herter, Über die Anwendung reduzierbarer Farbstoffe beim Studium der Verteilung von Giften und ihrer Wirkung auf die Zelltätigkeit. Zeitschr. f. physiol. Chem. 42, 493 (1904).

verwandter Stoffe. Ketondisulfone,  $R_2C(SO_2R)_2$ , zu denen das Sulfonal gehört, sind gegenüber chemischen Agentien, wie Alkalien, starke Säuren und kräftige Oxydationsmittel, sehr beständig und zeichnen sich durch große physiologische Wirksamkeit (Narkosewirkung) aus, während die schon beim Erwärmen mit alkoholischer Kalilauge oder wässerigen Alkalien verseifbaren Methyldisulfone,  $CH_3(SO_2R)_2$ , und Äthylendisulfone,  $CH_3 \cdot SO_2R$

$CH_3 \cdot SO_2R$ , physiologisch unwirksam sind. Letztere werden trotz ihrer leichten Angreifbarkeit durch chemische Agentien im Urin unverändert ausgeschieden, während Sulfonal und die verwandten Ketondisulfone trotz ihrer Beständigkeit gegenüber chemischen Agentien im Organismus so gut wie vollständig abgebaut werden.

Es muß bemerkt werden, daß die Abbaufähigkeit im Organismus an und für sich kein Kriterium für seine Wirksamkeit abgibt. So hat das mit dem Sulfonal verwandte Methylethyläthylsterdiäthylsulfomethan,  $H_5C_2 \cdot OOC \cdot CH_2 \cdot C \begin{matrix} \nearrow CH_3 \\ \searrow \end{matrix} \begin{matrix} SO_2 \cdot C_2H_5 \\ SO_2 \cdot C_2H_5 \end{matrix}$ , keine hypnotische Wirkung, trotzdem es im Organismus zerlegt wird.

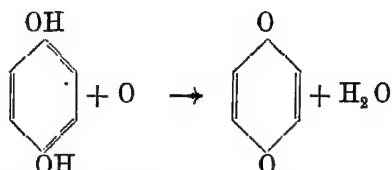
Daß die Überführung einer Substanz in eine chemisch reaktionsfähigere Verbindung nicht notwendigerweise eine Steigerung der physiologischen Wirksamkeit nach sich zieht, zeigt sich bei vielen Alkaloiden bezüglich ihrer elektiven Wirkung. Die Noralkaloide, welche die leicht reaktionsfähige sekundäre Imidgruppe, ( $=NH$ ), enthalten, sind im allgemeinen physiologisch weniger aktiv als die im übrigen gleichgebauten Ausgangsbasen, in denen der Imidwasserstoff durch ein Alkyl ersetzt ist ( $=N \cdot CH_3$ ). Normorphin steht dynamisch hinter dem Morphin zurück, Noratropin ist achtmal weniger wirksam als Atropin, das am Stickstoff nicht methylierte Monomethylphenylpyrazolon hat in den angewendeten Dosen keine entfiebernden Eigenschaften, während das N-methylierte Produkt, das Antipyrin, sich durch hohes fieberwidriges Vermögen auszeichnet. Dieser Regel gehorchen freilich nicht alle Imidkörper. So kommen Norkokaine in ihrer anästhesierenden Kraft den Kokainen gleich und sind ihnen in ihrer allgemeinen Giftigkeit sogar überlegen.

Ähnliche Verhältnisse finden wir bei den einfachen Ringsystemen. N-Alkylpiperidin übertrifft dynamisch Piperidin.

Ein sehr wichtiges und sehr zu beherzigendes Moment ist, daß eine Substanz nicht als solche zu wirken braucht, sondern, daß sie es mitunter erst tut, nachdem sie eine Umwandlung im Organismus durchgemacht hat, d. h. die Wirkung kommt erst dem Umwandlungsprodukt zu. Wir wissen das jetzt von vielen Substanzen. Darum ist es von hoher Bedeutung, die Wandlungen kennen zu lernen, welche die chemischen Stoffe im Organismus durchmachen, ihren Abbau im Intermediärstoff-

wechsel. Wir werden, wie schon bemerkt, in einem besonderen Abschnitt am Schluß des Bandes über das bisher Bekannte summarisch berichten.

Es ist bekannt, daß reduzierende Substanzen, wie Hydrochinon, Hydroxylamin und andere, im Organismus oxydierende Eigenschaften erlangen können, z. B. den Blutfarbstoff in Methämoglobin umwandeln. Dieser Vorgang läuft auf eine Oxydation des „zweiwertigen“ Eisens im Oxyhämoglobin in „dreiwertiges“ hinaus. Der Sachverhalt ist der, daß Hydrochinon im Organismus sich zunächst selbst zu Benzochinon oxydiert



und dieses dann oxydierend wirkt.

Toluylendiamin verursacht in der Blutbahn eine Zerstörung der roten Blutkörperchen. Diese Wirkung kommt ihm als solchem nicht zu, denn außerhalb des Organismus läßt es sie unbehelligt. Das wirksame Agens ist ein im Organismus entstehendes Umwandlungsprodukt desselben.

Atoxyl als solches tötet Trypanosomen und Spirillen nicht ab, wohl aber ein aus ihm im Organismus hervorgehendes Produkt. Die Parasiten leben außerhalb des Organismus in 1- bis 2proz. Atoxylösungen weiter, während sie auf intravaskuläre Zufuhr einer Menge, die einer Konzentration von 0,01% gleichkommt, innerhalb 5 bis 6 Stunden absterben. Auch Trypanrot hat als solches keine trypaniziden Eigenschaften, sondern erst eine aus ihm im Organismus entstehende Verbindung.

Umgekehrt weiß man, daß Substanzen im Reagensglas das Blut schädigen können, die im Organismus unschädlich sind. Kaninchen sind für p-Aminophenol tolerant, während ihr Blut in vitro von ihm sofort angegriffen wird. In diesem Fall handelt es sich um eine Entgiftung im lebenden Körper. Auch von anderen Substanzen weiß man, daß sie im Organismus entgiftet werden. Das geschieht vielfach durch Anlagerung von Produkten des Intermediärstoffwechsels. So werden die giftigen Phenole durch Paarung mit Schwefelsäure in die indifferenten Ätherschwefelsäuren umgewandelt. Alle diese Geschehnisse zeigen, wie wichtig für die uns hier beschäftigende Materie die Kenntnis der chemischen Umsetzungen im Organismus ist.

Bei der physiologischen Prüfung einer Substanz ist es durchaus erforderlich, daß man sich nicht auf einen einzigen Effekt oder auch nur einen Teil der von ihr ausgelösten Effekte beschränkt, es müssen alle berücksichtigt werden. Denn durch Veränderungen am Molekül können die verschiedenen physiologischen Manifestationen bezüglich ihrer Inten-

sität verschieden beeinflußt werden. Es kann eine Eigenschaft bei einer chemischen Verbindung nur rudimentär, bei einer ihr nahe verwandten dagegen sehr ausgesprochen sein. Eine zweite Eigenschaft ist dann bei der ersten stärker als bei der zweiten. Bei einer dritten Verbindung kann das Verhältnis auch umgekehrt sein. Trägt man diesem Umstand nicht Rechnung, so kann man geneigt sein, beim Übergang einer Verbindung in eine andere dynamische Ummodelung anzunehmen, während eine gleichzeitige Berücksichtigung beider Eigenschaften ohne weiteres dartut, daß nur eine quantitative Verschiebung vorliegt. So liest man häufig, daß beim Übergang tertiärer Amine in quaternäre Ammoniumbasen die physiodynamischen Eigenschaften sich derart verändern, daß aus krampferregenden Giften peripher lähmende werden. Diese Darstellung entspricht nicht dem wahren Sachverhalt. Tertiäre Amine haben wohl krampferregende Eigenschaften, sie haben aber auch geringe peripher lähmende, oft nur ganz rudimentär. Durch den Übergang in quaternäre Basen werden letztere gesteigert, erstere aber nicht aufgehoben. Es bestehen beide weiter. Man kann sagen, daß bei beiden Gruppen von Stickstoffverbindungen allgemein beide Eigenschaften nebeneinander zu treffen sind, nur in ungleich starkem Grade, indem bei der einen Kategorie mehr die eine, bei der anderen mehr die andere in den Vordergrund tritt. Durch die Veränderung am Molekül wird dann nur eine quantitative Verschiebung beider Eigenschaften untereinander ausgelöst, nicht aber ein Neuentstehen physiologischer Eigenschaften bewirkt.

Ein anderes Beispiel! Homozyklische Zyklyalkylamine haben sympathoexcitatorisches Vermögen, heterozyklische Zyklyalkylamine zeigen vorwiegend parasymphathoexcitatorisches. Hält man sich an diese Art der Formulierung, so hat es den Anschein, als ob durch die Angliederung eines heterozyklischen Systems an Stelle eines aromatischen der Angriffspunkt im Organismus verschoben werde. Berücksichtigt man aber den Umstand, daß Arylalkylamine neben dem sympathischen auch, wenn auch nur schwach, das parasymphathische Nervensystem erregen und daß Heterozyklyalkylamine auch das sympathische System zu beeinflussen imstande sind, so sieht man, daß mit dem Übergang des homozyklischen in das heterozyklische System kein Sprung gemacht wird. Es erfolgt nur eine quantitative Verschiebung, es wird der eine Angriff mehr erleichtert als der andere. Möglich, daß die Zunahme der Basizität eine Rolle spielt, sind doch aliphatische Ammoniumbasen starke parasymphathoexcitatorische Substanzen. Fragt man sich weiterhin, warum Arylalkylamine mit so starken sympathoexcitatorischen Eigenschaften ausgestattet sind, so wird man hierfür keine Erklärung finden, wenn man sich mit der bloßen allgemeinen Tatsache begnügt, daß aliphatische Amine die motorischen Zentren erregen. Trägt man aber dem Umstand Rechnung,

daß auch sie nebenbei, wenn auch nur schwach, sympathoexcitatorisch wirken, so wird die Wirkung erklärlich, insofern man in der Angliederung eines Ringes bloß eine Verstärkung des ursprünglichen Effektes zu suchen hat, eine Erscheinung, die sich oft beobachten läßt.

Diese Beispiele zeigen, daß, um die Wirkung eines Körpers voll zu verstehen, es notwendig ist, seine chemischen Verwandten zum Vergleich heranzuziehen.

Geht man in diesem Sinne vergleichend vor und stützt man sich nicht nur etwa auf die sinnfälligste oder eine der sinnfälligsten dynamischen Eigenschaften, sondern auf die Gesamtheit aller, so wird man oft genug in der Lage sein, Übergänge zu finden, wo man bei der monosymptomatischen Vor- und Darstellungsweise nur Trennungen wahrzunehmen vermag. Es ist darum eine unbedingte Forderung, daß bei der pharmakologischen Beurteilung und Kennzeichnung der Substanzen stets alle physiologischen Eigenschaften berücksichtigt werden und nicht willkürlich der einen oder anderen der Vorrang gegeben wird. Eine mehr sinnfällige Eigenschaft kann oft durch einen angegliederten Substituenten bedingt sein und die Grundeigenschaft überdecken. Diese bleibt aber nichtsdestoweniger bestehen und kann durch geeignete Substitutionen oder auch bei besonderer Anpassung der Versuchsanordnung zum Vorschein gebracht werden. Illustrationen zu diesen Äußerungen werden sich im Laufe dieser Darlegungen genug erbringen lassen.

Bei der vergleichenden Bewertung der physiologischen Wirksamkeit ist auseinanderzuhalten, ob die Gleichartigkeit des physiologischen Effektes auf der Gleichartigkeit der Beeinflussung des physiologischen Objektes oder aber nicht etwa auf einer entgegengesetzten Beeinflussung physiologischer Antagonisten beruht. In letzterem Falle kann man nicht von einer gleichsinnigen Wirkung reden, wenngleich der Endeffekt der gleiche ist. Z. B. wirken sowohl Atropin wie Kokain pupillenerweiternd, letzteres zwar im Gegensatz zu ersterem nicht maximal. Atropin wirkt aber durch Lähmung des Pupillenverengerers, Kokain durch Erregung des Erweiterers. Im ersteren Fall wird das parasympathische, im letzteren das sympathische Nervensystem betroffen, und zwar werden beide in entgegengesetztem Sinne beeinflußt. Physiologisch handelt es sich um zwei ganz verschiedene Dinge. Pharmakodynamisch sind beide Substanzen voneinander zu trennen.

Krämpfe können daher rühren, daß ein Pharmakon direkt die motorischen Zentren reizt, oder aber daß es antagonistisch hemmende lähmt, endlich auch daher, daß es das Atemzentrum lähmt und dadurch reflektorisch Erstickungskrämpfe hervorruft. Auch hier handelt es sich um ganz verschiedene Wirkungsarten.

Umgekehrt können ganz nahe verwandte Substanzen einen unmittelbar entgegengesetzten Effekt auslösen. Manche Amine wirken blutdruck-



steigernd, andere blutdruckerniedrigend. Hier ist zu bemerken, daß beide Effekte, Erhöhung und Herabsetzung des Druckes, nicht in dem Sinne als entgegengesetzte Erscheinungen aufgefaßt werden dürfen, wie es der Physiker in seinen Versuchen zu tun gewohnt ist. Rein physikalisch besteht ein Gegensatz, nicht aber biologisch. Beiden Erscheinungen geht eine Nervenreizung voran. Die einen Nerven lösen bei ihrer Reizung eine Erhöhung des Blutdruckes, die anderen eine Herabsetzung aus. Beide Nervenarten sind gewissermaßen nebeneinander gelegen. Es kommt dann darauf an, ob mehr die einen oder die andern ansprechen, und davon hängt der Effekt ab. Es gibt denn auch Substanzen, die gleichzeitig pressorisch und depressorisch wirken. Der Endeffekt hängt dann nur davon ab, ob die pressorischen oder die depressorischen Nerven mehr ansprechen. Zu solchen Substanzen gehören das Adrenalin, das Cholin. Gegenüber dem letzteren geben individuelle Unterschiede des Versuchsobjektes den Ausschlag, die auf eine individuelle Disposition zurückzuführen sind. Auch die Vorbehandlung ist von Belang. Adrenalin wirkt nach Ergotoxinzufuhr depressorisch, während es für den nicht vorbehandelten Organismus geradezu den Typus einer blutdruckerhöhenden Substanz darstellt. Die Erklärung hierfür sucht man darin, daß Ergotoxin die pressorischen Nervenfasern lähmt, die depressorischen dagegen intakt läßt. Demzufolge sprechen sie dann auf den Adrenalinreiz allein an.

Von größter Bedeutung für den Ausschlag einer Wirkung ist die Höhe der Gabe. Eine Substanz kann in kleinen Gaben gerade den entgegengesetzten Effekt auslösen als in großen. Viele Stoffe, wie z. B. alle stickstoffhaltigen, wirken in kleinen Dosen erregend, in großen lähmend, das gleiche gilt für Phenole. Im allgemeinen wirkt jede erregende Substanz bei intensiverer Einwirkung, also höherer Dosierung, lähmend. Das überreizte Organ leidet Not und versagt den Dienst, wie der überspannte Bogen bricht. Hier sind also Erregung und Lähmung kein Gegensatz, sondern verschiedene quantitative Abstufungen. Dieselbe Erfahrung läßt sich an anderen Objekten machen. Phenole oder Chinone reizen in kleinen Mengen die Gewebe, veranlassen die Schleimhäute zur Schleimsekretion, in großen verätzen sie sie und bewirken Absterben (Nekrose) usw.

Innerhalb gewisser Grenzen besteht freilich ein direktes Verhältnis zwischen Höhe der Gabe und Wirkungsintensität. So reizen ganz kleine Dosen der letzterwähnten Substanzen die Schleimhäute nur wenig, größere dagegen stärker. Kleine Dosen eines Fiebermittels setzen die Temperatur nur wenig, größere stark herab usw.

Zur richtigen Einschätzung der physiologischen Wirksamkeit ist es weiterhin notwendig, auf eine Reihe von Momenten Rücksicht zu nehmen, die in der Verschiedenartigkeit des Objektes, auf das sie gerichtet sind, gelegen sind.

Es bestehen vielfach große Unterschiede in der Reaktionsfähigkeit der Tiere (auch der Säugetiere) und des Menschen, wie auch unter den verschiedenen Tierklassen, Gattungen und unter Umständen Rassen unter sich. Der Mensch kann auf eine Substanz stark reagieren, die für Tiere nur wenig different ist, und umgekehrt kann er darauf nur wenig reagieren, während Tiere sehr empfindlich sind, oder auch manche Tiergattungen oder Rassen sind dafür empfindlich, andere dagegen nicht. Atropin ist für den Menschen ein heftiges Gift, für Kaninchen und Meer-schweinchen dagegen nicht. Sie können sich von den Blättern der Toll-kirsche ernähren, ohne Schaden zu nehmen. Auf die weiße Ratte, das Huhn ist es ganz wirkungslos. Cinchonin erzeugt bei manchen Tieren schon in geringen Dosen Krämpfe, beim Menschen nicht. Santonin be-sitzt für Tiere keine nennenswerte Toxizität, für den Menschen ist es schon in Gaben von wenig mehr als 0,1 g gefährlich. Morphin ist ein spezifisches Menschengift. Beim Huhn ist die zehnfache Dosis, die beim Menschen Schlaf erzeugt, ohne Wirkung. Bei der Ziege erzeugt selbst die tausendfache für den Menschen tödliche Dosis keinen Schlaf. Um beim Frosch deutliche Morphinwirkung zu erreichen, sind Gaben not-wendig (0,05 g), die einen erwachsenen Menschen schwer vergiften würden. Die Toxizität des Cantharidins ist für den Menschen außerordentlich groß, für Tiere nur gering. Dabei besteht ein beträchtlicher Unterschied zwischen den verschiedenen Tierarten. Die Giftigkeit verhält sich für ein Kilogramm Mensch, Huhn und Igel wie 20 000:500:7.<sup>1</sup> Kodein ist für Säugetiere weit giftiger als Morphin, während der Mensch etwa 10 bis 20 mal größere Dosen Kodein als Morphin verträgt. Katzen sind enorm empfindlich für Aminophenole, Kaninchen ganz tolerant, Hunde stehen in der Mitte. Auch gegen Kampfer sind Katzen empfind-licher als andere Tiere. Monomethylxanthin wirkt beim Kaninchen stark harntreibend, beim Hunde nicht, usw.

Auch bei phylogenetisch ganz nahe verwandten Tierarten finden sich Unterschiede. Die weiße Maus ist doppelt so empfindlich für Atropin als die weiße Ratte, der Dompfaff siebenmal empfindlicher als das Huhn. *Rana esculenta* wird durch Strychnin und Brucin viel stärker peripher gelähmt als *Rana temporaria*.

Ein merklicher Unterschied ist häufig zwischen Fleisch- und Pflanzenfressern zu beobachten, weiterhin zwischen Kalt- und Warm-blütern. Meist sind Warmblüter empfindlicher als Kaltblüter. Seltener besteht das Umgekehrte. Gelsemin ist für Warmblüter weniger giftig als für Kaltblüter. Andere Male reagieren Kaltblüter überhaupt nicht auf Substanzen, die für Warmblüter sehr toxisch sind. Colchicin ist für letztere ungemein giftig, während es Frösche ganz unbehelligt läßt.

---

1) A. Ellinger, Studien über Cantharidin und Cantharidin-Immunität, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 45, 103 (1901).

Diese Unterschiede haben alle ihre Begründung in Verschiedenheiten der physiologischen Organisation der einzelnen Objekte, z. T. in anatomischen (histologischen) Unterschieden. So nimmt die Empfindlichkeit gegenüber narkotischen Mitteln in der Wirbeltierreihe mit aufsteigender Entwicklung der verschiedenen Hirnteile zu.

*Rana esculenta* zeigt auf Koffein allgemeine Erregung und Muskelkrämpfe, während die ihr nahe verwandte *Rana temporaria* keine Erregung des Nervensystems zeigt. Diese zeigt dafür eine eigentümliche Muskelsteifigkeit, die mit Totenstarre Ähnlichkeit hat, und welche bei *Rana esculenta* fehlt. Der Grund für diese verschiedene Reaktionsfähigkeit liegt darin, daß *Rana temporaria* für Koffein durchlässigere Hüllen um die Muskelfibrillen hat als *Esculenta*. Das Koffein dringt leichter ein und bringt die Muskelmasse zum Erstarren. Durch den Eintritt in die Muskelsubstanz wird es dann mit Beschlag belegt und kommt nicht in hinreichender Menge in das Gehirn, um Erregungen auszulösen. Bei der *Rana esculenta* hingegen, wo es nicht leicht in die Muskelmassen eintritt, verharrt es länger in der Blutbahn und findet von dort aus Gelegenheit auf das Hirn einzuwirken.

Die Verschiedenheit der Reaktionsfähigkeit der Erfolgsorgane, ihre verschiedene Ansprechbarkeit, die in ähnlichen oder anderen Faktoren ihren Grund haben mag, kann unter Umständen bei verschiedenen Tiergattungen das Zustandekommen ganz verschiedener Vergiftungsbilder veranlassen.

So ruft Morphin beim Menschen in der Regel Narkose, also Lähmung hervor, die bei hohen Dosen in Tod übergeht. Bei Wirbeltieren bewirkt es zunächst Krämpfe. Hierbei handelt es sich nicht um eine prinzipiell verschiedene Wirkung, sondern die Differenz liegt bloß darin, daß der Mensch gegenüber dem Gift empfindlicher ist als Tiere und in einem früheren Stadium der Vergiftung untergeht. Das erste Stadium ist ein solches der Depression, das zweite wird von Krämpfen beherrscht. Der Mensch erliegt im ersten und zwar durch Lähmung des Atemzentrums, während das Tier in das zweite gelangt. Wird der Mensch durch Angewöhnung resistenter gemacht, so überwindet er auch das erste Stadium und gelangt in das zweite. Ganz ähnliche Verhältnisse finden wir bei der Phenolvergiftung. Der Mensch zeigt vorwiegend Lähmung, Tiere dagegen Krämpfe. Hier ist das erste Stadium Krampfwirkung, das zweite Lähmung. Der Mensch ist empfindlicher und verfällt schon von Anbeginn an in Lähmung.

Auch ganz nahe verwandte Tierspezies können nach dieser Richtung Unterschiede aufweisen. *Rana esculenta* zeigt auf Nikotin bei geeigneter Dosierung zuerst Zeichen der motorischen Erregung und erst im späteren Verlauf der Einwirkung Lähmung, *Rana temporaria* dagegen gleich Lähmung.

In anderen Fällen wird das Vergiftungsbild modifiziert durch die Verschiedenartigkeit der Ansprechbarkeit einzelner Gebiete des Nervensystems. Kampfer wirkt bei Säugetieren krampfesregend, beim Frosch dagegen allgemein lähmend. Der Grund hierfür liegt darin, daß er neben seinen zentralerregenden Eigenschaften die intramuskulären Endigungen der motorischen Fasern lähmt. Diese Wirkung ist beim Frosch leichter hervorzurufen als beim Säugetier und tritt darum bei ihm früher und stärker auf als bei letzterem. Infolge dieser Lähmung kann der Krampfeffekt nicht zutage treten. Dasselbe gilt für Koniin. Wird nun ein Körpergebiet durch Unterbindung der Gefäße von der lähmenden Einwirkung auf die Nervenendigungen ausgeschlossen, so brechen heftige Konvulsionen in diesem Körperteile aus. Der Unterschied im Verhalten des Frosches und des Säugers ist also kein prinzipieller.

Die Bedeutung der Organisation für die Ansprechbarkeit gegenüber Pharmacia zeigt sich auch bei Pflanzen. Der gewöhnliche Schimmelpilz (*Penicillium glaucum*) lebt sehr gut in Strychnin-, Kokain und Morphinlösungen. Er ernährt sich sogar davon, während er durch Chinin getötet wird. Der Grund für diese Differenz liegt darin, daß Strychnin, Kokain und Morphin spezifische Nervengifte sind, die der Pflanze nichts anhaben können, während Chinin ein exquisites Protoplasmagift ist, das der niederen Pflanze ebenso schadet, wie dem niederen Tier.

Einen namhaften Einfluß auf die Reaktionsfähigkeit des Organismus hat das Alter und der Ernährungszustand. Ältere und schlecht genährte Individuen reagieren schlechter als jüngere und gut genährte. Junge Kinder sind z. B. außerordentlich empfindlich für Morphin, weit mehr als ältere und Erwachsene. Bei jüngeren Kaninchen zeigen sich auf die gleichen Dosen Strychnin die Krämpfe viel früher und stärker als bei älteren, wenngleich die tödliche Dosis für junge Tiere höher ist als für erwachsene.

Beim Menschen spielt außerdem das Geschlecht eine Rolle. Der weibliche Organismus ist für viele Substanzen, namentlich Nervengifte, empfindlicher als der männliche. Desgleichen kommt für manche Pharmaka der psychische Zustand in Betracht. Aufgeregte Menschen mit leicht ansprechbarem Nervensystem brauchen zur Erzielung des gleichen Effektes größere Dosen von Narkoticis oder Sedativis als solche mit wenig ansprechbarem.

Auch der funktionelle Zustand ist von Belang. Der trüchtige Uterus reagiert anders als der nicht trüchtige und virginelle. Amine, speziell Arylamine verursachen am trüchtigen Uterus der Katze Kontraktionen, am nicht trüchtigen Hemmungen der Kontraktionen.

Weitere Faktoren sind das, was man unter den Begriff der Konstitution und der zeitlichen Disposition zusammenfaßt. Manche Individuen zeigen eine besondere Empfindlichkeit gegen Pharmacia. Man

spricht von Idiosynkrasie. Z. B. reagieren manche Menschen auf Einnahme von Antipyrin, Chinin, Morphin mit Hautausschlägen (Urticaria), wie andere auf den Genuß von Erdbeeren und Krebsen. Auch gegenüber Arsen- und Jodverbindungen sind große Unterschiede zu beobachten. Namentlich letztere sind von besonderem Interesse, weil die Ursache des differenten Verhaltens aufgeklärt ist. Es gibt Menschen, die auf kleinste Dosen von Jod und jodhaltigen organischen Präparaten reagieren. Sie zeigen nervöse Symptome und starke Abmagerung. Der Grund dafür liegt darin, daß solche Individuen ein sehr labiles Nervensystem haben. Das Jod wirkt auf die Schilddrüse ein und regt sie zur Entleerung ihres Sekretes in die Blutbahn an. Dieses erhöht die Ansprechbarkeit des Nervensystems und führt dadurch zur Ausbildung der nervösen Symptome. Sind solche Menschen mit einer Vergrößerung der Schilddrüse behaftet, so wird die Entleerung relativ größerer Mengen von Sekret um so leichter erfolgen und die Vergiftungserscheinungen sind um so stärker.<sup>1</sup> Individuen ohne vergrößerte Schilddrüse und ohne labiles Nervensystem ertragen hingegen symptomlos große Mengen von Jod. Hier ist also die Ursache der Disposition in krankhaften Veränderungen bestimmter Organe zu suchen. Die Idiosynkrasie in diesem Fall ist die Folge einer Organerkrankung.

Die Empfindlichkeit gegen Jod kann zeitlich verschieden sein. Individuen, die in jüngeren Jahren Jod vertragen haben, können in späteren Dezennien sehr empfindlich dafür sein, dann haben sich eben die Bedingungen herausgebildet, die die Grundlage für die Empfänglichkeit darstellen. Diese Verhältnisse klären uns über den Begriff der zeitlichen Disposition auf.

Es ist anzunehmen, daß ähnliche oder analoge Momente bei der Wirkung anderer Pharmaka eine Rolle spielen.

Eine besondere Empfindlichkeit zeigen manche Individuen gegenüber Kokain. Sie reagieren auf kleinste Dosen mit Kollapserscheinungen. Hier ist eine besondere Ansprechbarkeit namentlich seitens des sympathischen Nervensystems die Ursache. Andere Individuen reagieren nur schwach auf sympathikusreizende, dagegen stark auf parasympathikusreizende Substanzen (Pilocarpin, Nikotin). Man spricht von Sympathikotonikern und Vagotonikern.

Die Empfindlichkeit für Gifte wird sehr wesentlich verändert durch die Angewöhnung. Das ist bekannt für Morphin, Kokain, Atropin und viele andere. Über die Ursache dieser Erscheinung wollen wir uns nicht

---

1) A. Oswald, Die Gefahren der Jodmedikation, Deutsch. Arch. f. klin. Med. **117**, 551 (1915). — Ders., Die Gefahren der Jodbehandlung, Correspondenzbl. f. Schweiz. Ärzte, 1915, Nr. 21. — Ders., De l'iodisme constitutionnel et de ses rapports avec le goître exophtalmique, Rev. méd. de la Suisse rom. **25**, Nr. 9 (1915).

verbreiten. Es soll nur angeführt werden, daß verschiedene Faktoren mitspielen können. Es kann der Organismus mit der Zeit das Gift rascher entfernen, oder seine Zerstörungskraft nimmt zu, oder die Organzellen passen sich dem Gifte derart an, daß sie ihnen den Eintritt erschweren oder dergleichen mehr. Veränderungen dieser Art bedingen die Immunität gegen Gifte.

In anderen Fällen nimmt die Empfindlichkeit unter dem Einfluß wiederholter Zufuhr zu. Man bezeichnet diese Erscheinung als Anaphylaxie. Auch können zwei oder mehrere gleichzeitig oder nacheinander zugeführte Substanzen einander in ihrer Wirkung unterstützen und fördern, oder aber einander entgegenwirken. Dann spricht man von Synergismus (Wirkungspotenzierung) resp. Antagonismus. So wirkt Kokain fördernd auf Adrenalin in dem Sinne, daß nach vorheriger Kokainzufuhr Adrenalin schon in viel geringeren Dosen den gleichen Effekt auslöst, als wenn vor ihm keine Kokainzufuhr stattgefunden hat.

Von namhafter Bedeutung für den Wirkungsgrad und mitunter für die Wirkung überhaupt ist der Ort der Applikation. Kokain lähmt die peripheren Endigungen der sensiblen Nerven nur bei lokaler Applikation, nicht bei der Zufuhr in die Blutbahn. Intravaskulär oder intraperitoneal beigebrachte Gifte wirken rascher als peroral oder subkutan einverleibte. Kampfer wird vom Menschen in großen Mengen subkutan ertragen, während schon geringe Quantitäten in Dampfform eingeatmet Herzlähmung erzeugen. Jodoform wird vom Hunde peroral in Dosen von 1,0g auf das Körperkilo und noch mehr ertragen, ohne daß es andere toxische Erscheinungen als etwas Trunkenheit und Benommenheit auslöst, während viel kleinere Mengen intraperitoneal oder subkutan beigebracht sicher töten. Bei endolymphaler Applikation erträgt der Frosch hohe Dosen Atropin, bei intravenöser nur relativ geringe. 0,2 g Atropinsulfat einem Kaninchen subkutan beigebracht, verursachen keine toxischen Erscheinungen, dagegen macht die hundertmal geringere Dosis (0,002 g) bei intrazerebraler Applikation Krämpfe, Lähmung und Tod. Das Kaninchen ist gegen subkutan appliziertes Morphin refraktär, während es bei intrazerebraler Injektionen schon durch kleine Mengen getötet wird.

Hier ist meist die Schnelligkeit der Resorption maßgebend, die von der Blutbahn naturgemäß rascher vor sich geht als von der Lymphbahn und von dieser rascher als vom subkutanen Bindegewebe oder vom Magendarmkanal aus, ganz abgesehen davon, daß manche Gifte beim Durchgang durch die Leber entgiftet werden (z. B. Phenole).

Welche Bedeutung die Passage durch die Darmwand und das Pfortadergebiet hat, zeigt z. B. die Tatsache, daß Substanzen, die dem Organismus als unentbehrliche Nahrungsmittel dienen, bei der direkten Zufuhr in die Blutbahn giftig wirken und den Tod herbeiführen können. Das gilt z. B. für die Proteinstoffe. Wiederholte direkte Zufuhr in die Blut-

bahn erzeugt die Erscheinungen der Anaphylaxie, die die schwersten Vergiftungserscheinungen nach sich ziehen und den Tod verursachen kann. Kochsalz ist ein notwendiger Zellbestandteil. Wird es in nicht allzu großer Menge in wässriger Lösung direkt in die Blutbahn eingeführt, so kann es namentlich beim jugendlichen Individuum Fieber oder auch Zuckerausscheidung im Harn herbeiführen (Kochsalzfieber, Kochsalzglukosurie).

Eine beachtenswerte Tatsache ist, daß krankhaft veränderte Funktionen leichter auf Arzneiwirkungen ansprechen als normale. Dies mag einmal seinen Grund darin haben, daß die Verteilung der Pharmaka im erkrankten Organismus vielfach eine andere ist als im gesunden. Erkrankte Organe und Gewebe haben für manche Substanzen eine größere Affinität als gesunde, und zwar anscheinend gerade für solche, die heilend auf sie einwirken. Ein bekanntes Beispiel stellt die Beobachtung dar, daß Fiebermittel die Temperatur des überhitzten Organismus leichter herabsetzen, als die des normalen. Ihre Einwirkung erfolgt leichter auf das affizierte Wärmeregulationszentrum als auf das unversehrte, Kampfer erregt das krankhaft deprimierte Herz stärker als das gesunde. Salicylsäure sammelt sich in größerer Menge in den Gelenken von mit Staphylokokken infizierten Kaninchen, als in denen gesunder.<sup>1</sup> Glatte Muskelfasern werden durch erschlaffend wirkende Mittel, wie Atropin, viel leichter beeinflußt im Krampfstadium als im gesunden Zustand.

Arsen wird in Sarkomen gespeichert<sup>2</sup>, Jod in tuberkulösen Herden<sup>3</sup>, in Krebsgeschwülsten<sup>4</sup>, im Mäusekarzinom und Rattensarkom<sup>5</sup>, in syphilitischen Lymphdrüsen<sup>6</sup>, in den Leukozyten des septischen Eiters.<sup>7</sup> Auch gegenüber kolloidalen Stoffen verhält sich entzündetes Gewebe anders als gesundes.<sup>7</sup>

Diese Beobachtungen sind nicht hoch genug anzuschlagen. Es ergibt sich aus ihnen der für die praktische Therapie wichtige Schluß, daß

1) S. Bondi und M. Jacoby, Über die Verteilung der Salicylsäure bei normalen und infizierten Tieren, Hofmeisters Beiträge 7, 514 (1906).

2) F. Blumenthal, Über Atoxyl und seine Derivate, Deutsch. med. Wochenschr. (1910) Nr. 49.

3) O. Loeb und L. Michaud, Über die Verteilung des Jods bei tuberkulösen Tieren, Biochem. Zeitschr. 8, 307 (1907).

4) R. v. d. Velden, Zur Jodverteilung unter pathologischen Verhältnissen, Biochem. Zeitschr. 9, 54 (1908); — F. Jeß, Über Speicherung von Jod in Karzinomgewebe, Münch. med. Woch. (1921) Nr. 11.

5) M. Takemura, Über Jodspeicherung im Gewebe von Tumoren, Zeitschr. f. physiol. Chem. 72, 78 (1911).

6) O. Loeb, Über Jodverteilung im syphilitischen Gewebe, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 69, 108 (1912); — Ders., ebenda 56, 320 (1907).

7) A. Oswald, Über den Chemismus der Entzündung, Zeitschr. f. exp. Path. u. Therap. 8, 226 (1911).

eine Heilwirkung einer chemischen Substanz eigentlich stets letzten Endes am erkrankten Organismus geprüft werden soll.

Als frappantestes Beispiel, das zu viel Kontroversen Anlaß gegeben hat, mag der therapeutische Wert des Eisens angeführt werden. Während die praktische Medizin auf Grund tausendfältiger Erfahrung schon längst eine Heilwirkung des Eisens bei Bleichstüchtigen erkannt hatte, wurde sie lange Zeit von der Pharmakologie in Abrede gestellt, weil das Tierexperiment, d. h. das Experiment am gesunden Tier, keinen Anhalt dafür geliefert hatte. Als man dann aber durch Eisenmangel in der Nahrung künstlich anämisch gemachte Tiere zum Experiment heranzog, überzeugte man sich ohne Schwierigkeit von der Richtigkeit der ärztlichen Beobachtung. Unter diesen Umständen zeigt das Eisen auch im Tierexperiment eine Heilwirkung.

---



## I. Allgemeiner Teil

So wie alle Kohlenwasserstoffverbindungen chemisch sich von einer geringen Anzahl von Grundkörpern ableiten lassen, so sind auch ihre pharmakodynamischen Eigenschaften auf einige wenige Typen zurückzuführen. Diese Grundtypen entsprechen jenen Grundverbindungen.

Als Grundkörper sind zunächst drei zu nennen: Methan, Benzol, Ammoniak. Von ihnen leiten sich die aliphatischen, die aromatischen, die stickstoffhaltigen Kohlenwasserstoffe ab.

Den drei genannten Grundkörpern entsprechen ebenso viele pharmakodynamische Grundtypen: der Methantypus, der Benzoltypus, der Ammoniaktypus, resp. wir sprechen von den Eigenschaften der aliphatischen Kohlenwasserstoffe, der aromatischen und der Ammoniakderivate.<sup>1</sup>

Welches sind diese Eigenschaften?

Die aliphatischen Kohlenwasserstoffe sind allgemein charakterisiert durch eine depressive Wirkung auf das Nervensystem, insbesondere auf die zentralen Partien desselben. Unter diesen wird in erster Linie die Großhirnrinde betroffen, und zwar vor allem jene darin gelegenen Zentren, deren Erregung das Bewußtsein (Sensorium) hervorruft. Sie erzeugen Betäubung, Schlaf und allgemeine Unempfindlichkeit (Anästhesie). Bei tieferer Einwirkung lähmen sie auch die Reflexzentren des Rückenmarks und bei noch tieferer die lebenswichtigen Funktionsherde des verlängerten Marks (Atmungszentrum, Gefäßnervenzentrum) und die excimotorischen Ganglien des Herzens. Die Reflextätigkeit sistiert, später sinkt der Blutdruck, die Atmung verlangsamt sich und steht still und schließlich hört das Herz auf zu schlagen.

Die Wirkungskraft ist beim Methan nur sehr schwach, praktisch kaum wahrnehmbar, eben nur angedeutet, möchte man sagen. Stärker ist sie bei den folgenden Gliedern und zwar wächst sie progressiv mit

---

1) Diese Auffassung ist schon in früheren Publikationen des Verfassers vertreten worden. Siehe: A. Oswald, Die Beziehungen zwischen chemischer Konstitution und physiologischer Wirkung. Schweiz. Chemik.-Zeitg. 1921; H. 27. (Nach einem Vortrag, gehalten im Dez. 1920). — Ders., Des rapports entre la constitution chimique et l'action physiologique des composés organiques, Rev. méd. de la Suisse rom., 42, Nr. 8 (1922). — Ders., Über die Beziehungen zwischen chemischer Konstitution und Wirkung der Arzneikörper. Schweiz. med. Wochenschr. 1922, Nr. 40.

zunehmender Länge der Kohlenstoffkette (Richardson'sches Gesetz). Doch hält die Progression nicht lange an, denn mit der Zunahme des Molekulargewichtes ändern sich auch die physikalischen Eigenschaften. Die ersten Glieder sind Gase, darauf folgen Flüssigkeiten mit anfangs niederem, dann immer höher steigendem Siedepunkt, schließlich kommen feste Körper. Die Zunahme der Wirksamkeit läßt sich nur bis zum Oktan verfolgen, wonach sich dann wieder eine Abnahme geltend macht. Die hoch siedenden Flüssigkeiten und die bei gewöhnlicher und Körpertemperatur festen Substanzen sind physiologisch gänzlich wirkungslos. Sie sind in den Körpersäften total unlöslich und als solche nicht resorbierbar.

Die Wirksamkeit der Kohlenwasserstoffe ist größer, wenn Kohlenstoffvalenzen verfügbar sind, wenn also an Stelle einfacher mehrfache Bindung besteht. Die eine Doppelbindung enthaltenden Olefine sind wirksamer als die Paraffine, und noch wirksamer sind die mit einer dreifachen Bindung versehenen Körper der Acetylenreihe. Die Wirkungsintensität nimmt also mit dem Grade der Ungesättigtheit zu. Gleichzeitig machen sich Verschiebungen in der Wirkungsart geltend, die mit dem veränderten chemischen Charakter zusammenhängen. Die ungesättigten Verbindungen greifen die lebenswichtigen Zentren des verlängerten Markes verhältnismäßig früher an, als die gesättigten und führen dadurch leichter zu Asphyxie und Tod.

Durch geeignete Substitution läßt sich die depressive Wirkung der aliphatischen Kohlenwasserstoffe beträchtlich steigern. Viele der so gewonnenen Produkte stehen als Schlaf- und Beruhigungsmittel (Hypnotika und Sedativa) und als Betäubungsmittel (Narkotika, allgemeine Anästhetika) in Gebrauch.

Die aromatischen Kohlenwasserstoffe greifen gleichfalls das Nervensystem an und auch wiederum hauptsächlich die zentralen Partien desselben. Doch wird das Sensorium im allgemeinen nur wenig berührt, wohl aber die motorischen Zentren des Gehirns, des verlängerten Marks und des Rückenmarks, ebenso wirken sie auf periphere motorische Zentren, wie die Herzganglien. Sie erregen alle diese Teile, sind also Krampfgifte. Sie erzeugen Kontraktionen der Körpermuskeln, gesteigerte Reflexerregbarkeit, vermehrte Atem- und Herztätigkeit und Blutdrucksteigerung. Durch überstarke Reizung, also bei hoher Dosierung, wird aus der Erregung, wie das auch bei nicht chemischen Reizen der Fall ist, Lähmung. Diese Art Lähmung unterscheidet sich von der durch aliphatische Substanzen bewirkten, der sensorischen, dadurch, daß sie weniger leicht reversibel ist. Krampfbildung und motorische Lähmung sind also pharmakologisch keine Gegensätze, sondern bedeuten nur Gradunterschiede.

Eine weitere Gruppeneigenschaft der aromatischen Kohlenwasserstoffe besteht darin, daß sie durch Beeinflussung des im basalen Teil

des Gehirns gelegenen Wärmeregulationszentrums die Körpertemperatur, besonders die des überhitzten Organismus herabsetzen. Sie haben anti-febrile Eigenschaften. Daneben wohnen ihnen schmerzlindernde (anti-neuralgische) und leicht betäubende (hypnotische) Eigenschaften inne. Diese Wirkung ist zum Teil zentral, zum Teil auch peripher. Sie ist es, die bei geeigneter Potenzierung zur Lokalanästhesie Anlaß gibt. Aus der Mitte der aromatischen Verbindungen steht eine ganze Anzahl als Fiebermittel und Antineuralgika im Gebrauch.

Weiterhin zeichnen die aromatischen Kohlenwasserstoffe allgemein protoplasmaschädigende Eigenschaften aus. Diese äußern sich in lokaler Reiz- und Ätzwirkung. Sie machen sich mehr bei den sauerstoffhaltigen und anderen Derivaten als bei den nicht substituierten Kohlenwasserstoffen geltend. Sie lassen sich praktisch zur Abtötung von Mikroorganismen verwerten. Eine ganze Reihe von aromatischen Körpern finden als Antiseptika und Desinficientia praktische Verwendung. Auch zur Reizung der Darmschleimhaut und der äußeren Haut werden sie verwendet. Viele aromatische Verbindungen, vor allem sauerstoffhaltige, werden als Abführmittel, resp. als Mittel zur Bekämpfung von Hautleiden gebraucht.

Diese drei Wirkungen finden sich im Prinzip bei allen aromatischen Verbindungen und außerdem nicht nur bei aromatischen, sondern überhaupt bei zyklischen. Sie sind also gewissermaßen eine Funktion des Kohlenstoffringes.

Entsprechend dem Verhalten der aliphatischen Substanzen nimmt auch bei den aromatischen die physiologische Wirksamkeit unter dem Einfluß der Hydrierung ab. Gesättigte zyklische Verbindungen stehen hinter den Benzolderivaten zurück.

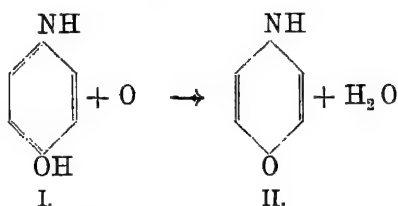
Ammoniak, der dritte Grundkörper, reizt die motorischen Zentren des Gehirns, verlängerten Marks und Rückenmarks, sowie die Herzganglien. Dadurch erzeugt es gesteigerte Reflexerregbarkeit und Krämpfe der Skelettmuskeln und bewirkt vermehrte Atem- und Herztätigkeit und Blutdrucksteigerung. Bei überstarker Einwirkung gehen die Reizeffekte in Lähmung über. Ammoniak ist also ein Krampf- und Lähmungsgift.

Die krampferregende und lähmende Wirkung läßt sich bei allen Ammoniakderivaten nachweisen, soweit sie nicht durch Angliederung hemmender Radikale verdeckt wird. Im übrigen kommt es auf die Natur der kohlenstoffhaltigen Substituenten an, nach welcher Richtung sie verändert wird.

Aliphatische Reste bewirken eine Abschwächung. Alkylamine wirken weniger stark als Ammoniak, im übrigen aber qualitativ gleich.

Tritt Ammoniak in Verbindung mit einem aromatischen Kohlenwasserstoff, also einem schon an und für sich motorisch erregenden Radikal, so bleibt seine Wirkung erhalten. Anilin,  $C_6H_5 \cdot NH_2$ , zeigt ausgesprochene Reizwirkung auf die motorischen Zentren und das Herz.

Außerdem hat es eine physiologische Eigenschaft, die dem Ammoniak fremd ist, die vom Benzolring abhängt. Es zerstört die roten Blutkörperchen und oxydiert den roten Farbstoff zu Methämoglobin. Diese Wirkung beruht auf seiner leichten Oxydierbarkeit im Organismus zu p-Aminophenol (I), aus dem ein Chinonimid (II) wird,

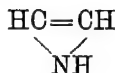


das ein kräftiges Oxydationsmittel ist.

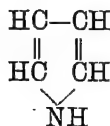
Die typische Anilinwirkung besteht nur, wenn die Aminogruppe unmittelbar am Benzolkern haftet. Tritt ein aliphatisches Radikal zwischen beide, so erlischt sie. Benzylamin,  $\text{C}_6\text{H}_5 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{NH}_2$ , zeigt sie nicht mehr. Der Charakter der Verbindung ist auch in der Tat verändert. Es handelt sich dann um ein aliphatisches Amin, dessen einer Methyhwasserstoff durch einen Benzolring substituiert ist. Die physiologischen Wirkungen des Benzylamins kommen entsprechend diesem Umstande jenen der aliphatischen Amine gleich und zwar wirkt der Ring verstärkend, wie etwa eine lange Kohlenstoffkette, doch stärker als eine gleich viel Kohlenstoffatome enthaltende offene Kette.

Die Ammoniakwirkung bleibt erhalten, wenn das Stickstoffatom als Ringglied einem zyklischen System angehört. Wir finden sie als Grundwirkung bei allen heterozyklischen Basen:

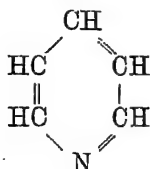
beim dreigliederigen Vinylimid,



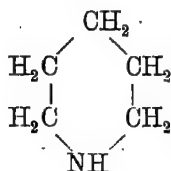
beim fünfgliedrigeren Pyrrol,



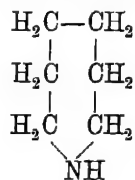
beim sechsgliedrigeren Pyridin,



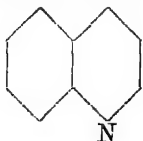
und Piperidin,



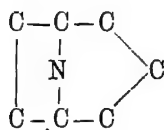
beim siebengliedrigen Zyklohexamethylenimin,



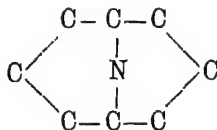
beim Chinolin und Isochinolin,



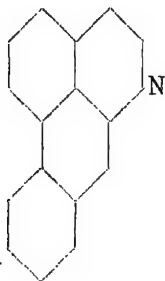
ferner bei polyzyklischen Ringsystemen mit gemeinsamem Stickstoff, bei den Zykloheptanen (den Tropeinen), den Körpern der Atropin- und Kokainreihe, deren Skelett,



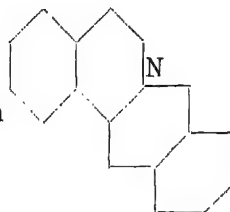
aus der Verbindung eines Piperidin- und eines Pyrrolidinringes hervorgeht; bei den Zyklooctanen (den Granataninen), den Alkaloiden der Granatenbaumrinde, die aus zwei Piperidinkernen bestehen,



bei den Körpern der Chinin-, Morphin- und Papaveringruppe, von welchen die ersteren den Chinolinkern, das Morphin (nach Pschorr) den Isochinolinkern,



und die letzteren einen Diisochinolinkern



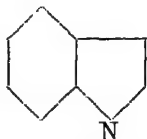
enthalten.

3023

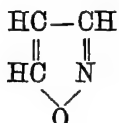
G15.1

16.2

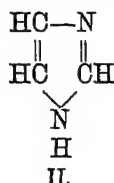
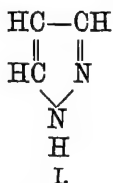
Im weiteren begegnen wir der Grundwirkung bei den Indolkörpern, deren Ringsystem aus der Kondensation eines Benzol- und eines Pyrrolringes hervorgeht,



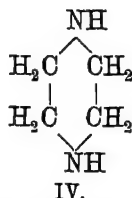
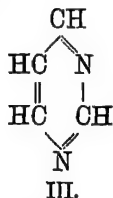
Ebenfalls ist sie zu finden bei Azolen, also bei Verbindungen, die außer Stickstoff ein Sauerstoff- (oder Schwefel-) atom als Ringglied enthalten



Die Wirkung ist erhalten bei Ringsystemen, die zwei oder mehr Stickstoffatome als Ringglieder enthalten, als welche sind Pyrazol (I) Imidazol (II)

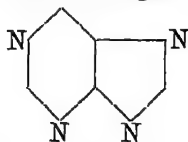


Pyrimidin (III) und Piperazin (IV),

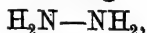


Wie sich Triazole, Tetrazole usw. verhalten, ist nicht untersucht.

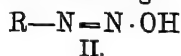
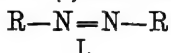
Weiterhin ist sie bei den aus den Diazolen abgeleiteten dicyclischen Verbindungen, z. B. den Purinen, zu finden, die aus der Kondensation eines Imidazol- und eines Pyrimidinringes hervorgehen.



Endlich ist die Ammoniakwirkung zu finden bei Hydrazinen,

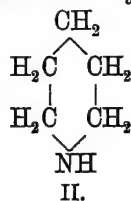
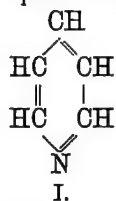


die als eine Verbindung zweier Ammoniakmoleküle zu betrachten sind, sowie bei den Azo- (I) und den Diazoverbindungen (II),

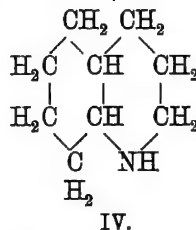
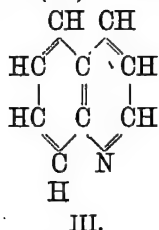


auch bei Metallammoniaken, in denen Ammoniakreste in nicht ionisierter Form enthalten sind, z. B. Hexammin-Kobaltchlorid  $[\text{Co}(\text{NH}_3)_6]\text{Cl}_3$ , und bei analogen Verbindungen von Metallen mit Ammoniakderivaten.

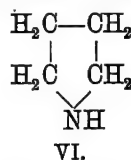
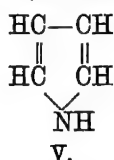
Mit der Hydrierung nimmt die Wirksamkeit im Gegensatz zu der der Benzolderivate zu, aber nur dann, wenn damit ein Übergang des tertiär gebundenen Stickstoffs in die reaktionsfähigere Imingruppe verbunden ist. So ist Piperidin (II) wirksamer als Pyridin (I),



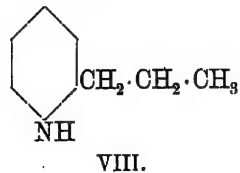
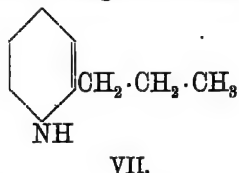
Dekahydrochinolin (IV) wirksamer als Chinolin (III)



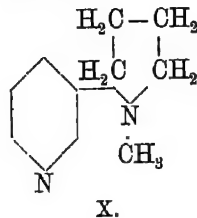
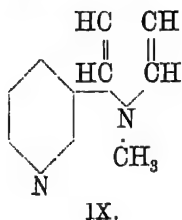
Ist mit der Hydrierung keine Veränderung in der Bindungsweise des Stickstoffs verknüpft, so ist keine Zunahme, sondern eine Abnahme festzustellen. So ist Pyrrolidin (VI) weniger wirksam als Pyrrol (V),



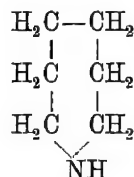
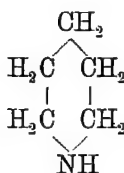
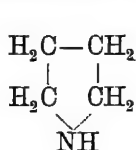
Koniin (VIII) weniger wirksam als Konicein (VII)



Nikotin (X) weniger giftig als Nikotein (IX)



Zu bemerken ist, daß mit der Größe des Ringes die Wirksamkeit steigt. Es besteht eine Zunahme vom Pyrrolidin über das Piperidin zum Zyklohexamethylenimin.



Die dargelegten Grundeigenschaften lassen sich nun durch geeignete Substitution abändern.

Diese Veränderungen betreffen jedoch nur die Quantität, die Qualität wird nicht berührt. Das heißt die Eigenschaften können nur verstärkt oder abgeschwächt, in ihrem Wesen aber nicht verändert werden. Dementsprechend lassen sich die Grundeigenschaften bei allen Derivaten einer Grundverbindung wieder erkennen. Freilich gibt es Radikale, die eine Grundwirkung so weit abschwächen, daß sie sich praktisch nicht mehr nachweisen läßt. Virtuell ist sie aber immer noch vorhanden, denn es genügt, den (dynamisch) negativierenden Rest zu entfernen oder ihn durch Angliederung eines weiteren, geeigneten Radikals zu annullieren, um sie wieder zum Vorschein zu bringen. Freie Säureradikale schwächen die Wirksamkeit so gut wie aller Kohlenstoffverbindungen oft bis zur völligen Aufhebung ab; durch Veresterung des Säurerestes kommt sie wieder zum Vorschein.

Hat eine Verbindung mehrere Grundeigenschaften, so können durch die Substitution alle gleichmäßig gesteigert oder geschwächt werden, oder aber es kann die eine mehr, die andere weniger in Mitleidenschaft gezogen werden. So kann bei aromatischen Verbindungen die krampferregende und die antiseptische Wirkung mehr in den Vordergrund gedrängt werden als die antipyretische und umgekehrt. Dadurch werden qualitative Veränderungen vorgetäuscht. Im Grunde sind es nur quantitative Verschiebungen. Ebenso kann durch Angliederung eines mit einer intensiven Eigenwirkung begabten Radikals dem Stammkörper eine neue Wirkung einverleibt werden. Diese kann sogar unter Umständen so stark sein, daß sie dem Stammkörper einen ganz neuen Charakter verleiht. Die Grundwirkung ist aber dennoch nicht aufgehoben, sie ist bloß verdeckt und kann durch geeignete Applikationsweise manifest gemacht werden. Auch hier handelt es sich also nicht um eine qualitative Veränderung.

Haben zwei oder mehrere Radikale entgegengesetzte Wirkungen, so kann man vielfach sagen, daß die Wirkung des durch ihre Verkettung gebildeten Körpers (dynamisch gesprochen) der algebraischen Summe der Komponenten gleichkommt.



Ein Substituent kann die Wirksamkeit von Grundkörpern verstärken, ohne selbst eine Eigenwirkung zur Schau zu tragen. So erhöht eine Hydroxylgruppe meist die Wirksamkeit der Verbindung, der sie angegliedert wird, ist aber selbst wirkungslos. Von einer solchen Substanz sei gesagt, daß sie auxagog wirkt.<sup>1</sup> Auch dann, wenn eine Substanz Trägerin einer Eigenwirkung ist, kann sie auxagog wirken. So können Alkyle, gewissermaßen rein verstärkend aromatische Radikale beeinflussen, ihre Krampfwirkung erhöhen, trotzdem sie an und für sich krampfwiderige Eigenschaften haben.

Ein Substituent kann aber auch seine Eigenwirkung in offensichtlicher Weise auf den Grundkörper übertragen, und wenn sie stark genug ist, kann sie die des letzteren übertreffen. Auch hierdurch wird der Eindruck qualitativer Veränderungen erweckt. In Wirklichkeit sind es keine. Denn stellt man sich auf den Standpunkt des Substituenten, so ist ja gerade dadurch erwiesen, daß derselbe bei der Angliederung an ein anderes Radikal seine eigenen dynamischen Eigenschaften beibehält. Es soll von einem Substituenten dieser Art gesagt sein, daß er autagog wirkt. Dieses Verhalten findet sich sehr ausgesprochen bei den Estern und Säureamiden. Es ist augenfällig bei Pflanzenalkaloiden. Die „spezifische“ (elektive) Wirkung derselben tritt ganz in den Vordergrund und wird in der Pharmakologie vielfach schlechtweg als „Hauptwirkung“ bezeichnet, weil sie sich bei Gaben bemerkbar macht, bei denen die Wirkung des Grundkörpers noch völlig ausbleibt. In Wahrheit ist sie eine akzessorische. Hierher gehört das Lokalanästhesievermögen des Kokains, die vaguslähmende Wirkung des Atropins u. a. Die Grundwirkung bleibt erhalten und kommt bei geeigneter Anwendungsweise zum Vorschein. So ruft Kokain bei Angewöhnung an immer größere Gaben schließlich Krampfbildung hervor, desgleichen Atropin. Man kann sagen, daß eine Wirkung nie verschwindet, wie auch durch irgendwelche chemische Modifikation nie eine neue Wirkung geschaffen wird. Die Veränderungen sind im Grunde immer nur quantitativer Art.

Es mag bemerkt werden, daß das gleiche Radikal auxagog und autagog wirken kann. Ob es das eine oder das andere tut, hängt von seiner Bindungsart an den Grundkörper ab. Ein Alkyl z. B. an ein Ringkohlenstoffatom gebunden, wirkt auxagog, desgleichen, wenn es mit einem Hydroxylsauerstoff verankert ist. Mit einem Karboxylsauerstoff verkettet wirkt es dagegen autagog. Entscheidend ist also die Festigkeit seiner Bindung. Die Esterbindung ist leichter lösbar als die Ätherbindung, oder die Bindung an ein sauerstofffreies Kohlenstoffatom.

---

1) Von *αὐξάνω*, ich vermehre und *ἀγώ*, ich treibe. Diese Bezeichnung ist in Anlehnung an die in der Farbstoffchemie gebrauchte Nomenklatur (auxochrom) gewählt worden. •

Es sei ausdrücklich bemerkt, daß mit der Bezeichnung „auxagog“ und „autagog“ dynamisch nichts prinzipiell Verschiedenes gemeint sein soll. Wir gebrauchen die Ausdrücke nur um die Tatsache als solche zu bezeichnen.

Fragen wir in welcher Weise ein Substituent, namentlich wenn er bloß auxagog wirkt, seinen Einfluß biologisch geltend macht, so kann das in verschiedener Weise geschehen. Er kann z. B. nur den Zutritt zu den Zellbestandteilen erleichtern, entweder auf rein physikalischem Wege, indem er beispielsweise die Säfte- oder Protoplasmalöslichkeit der Grundkörper vermehrt, durch gesteigerte Wasserlöslichkeit, Diffusionsgeschwindigkeit, Kapillaraktivität usw., also durch Förderung all' der Momente, die wir als den Transport vermittelnd kennen gelernt haben, oder aber dadurch, daß er seine biologisch-chemische Reaktionsfähigkeit verstärkt. Die Verhältnisse des Zutrittes zu den Zellen und des Eintrittes in den Zellkörper sind so kompliziert, daß wir uns über die tatsächlich eingeschlagenen Modi nicht aussprechen können. Man hat die Rolle des Substituenten in grobsinnlicher Weise dadurch zu veranschaulichen gesucht, daß man ihn mit einem Fahrzeug verglich, das den Transport des ihm angegliederten Moleküls ermöglicht, bzw. erleichtert. Er soll bloß den Herantritt des Moleküls an den chemischen Reaktionsort vermitteln oder beschleunigen, während die eigentliche Wirkung dem übrigen Molekül zufällt. Dieser Auffassung hat Ehrlich dadurch Ausdruck verliehen, daß er von „haptophoren“ Gruppen sprach, Gruppen, die die Verbindung mit dem Substrat der Zelle bewerkstelligen, während die „toxophore“ Gruppe die eigentliche chemische Wirkung ausüben soll. Es ist offenkundig, daß es sich hier nur um ein Vergleichsbild handeln kann, ohne präzisen Untergrund. In Wahrheit ist diese Vorstellungsort nur eine Umschreibung der Tatsachen. Denn sie klärt uns ja nicht einmal über die prinzipielle Frage auf, ob chemische, physikalische-chemische oder rein physikalische Faktoren entscheidend sind.

Wie es nun „Fahrzeuge“ gibt, die den Zutritt zu den Zellen begünstigen, so gibt es andererseits Gruppen, die den gegenteiligen Effekt haben, die ihn behindern. Wir haben schon in diesem Zusammenhang die freien Säuregruppen genannt. Sie setzen durchweg, wie wir gesehen haben, die Wirksamkeit herab, bzw. heben sie auf. Durch Verschuß der Säuregruppe wird dann die hindernde Wirkung wieder aufgehoben und die Substanz erlangt ihre ursprüngliche Wirksamkeit wieder.

Die Rolle der Substituenten läßt sich nach dem Gesagten im allgemeinen so definieren, daß sie die Summe der physikalischen, physikalisch-chemischen und chemischen Eigenschaften der Stammkörper derart modifiziert, daß daraus eine Förderung oder eine Behinderung seiner Wirksamkeit resultiert.

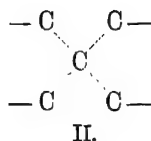
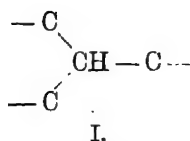
Die drei Grundkörper, die wir als Träger typischer pharmakodynamischer Eigenschaften bezeichnet haben, können jenen Atomgruppierungen an die Seite gestellt werden, welchen die organische Chemie eine Bedeutung für das Zustandekommen gewisser chemischer Eigenschaften beimißt. Es ist bekannt, daß die Farbe organischer Verbindungen an die Gegenwart sogenannter chromophorer Atomgruppen gebunden ist. Die Fluoreszenz hängt von der Gegenwart von fluorophoren Gruppen ab. Wir können mit dem gleichen Recht von einer narkophoren Gruppe (Methantypus), einer spasmophoren (antiseptophoren, antithermophoren, analgesiophoren) Gruppe (Benzoltypus) und einer spasmophoren Gruppe (Ammoniaktypus) sprechen. In ihrer Gesamtheit können sie als pharmakophore oder toxophore Gruppen bezeichnet werden.

Die Ähnlichkeit mit den ersterwähnten Gruppen ist um so größer, als die gleichen Atomverbindungen, welche die Chromophoren in ihrer Wirksamkeit unterstützen, resp. sie erst voll zur Geltung bringen, auch hier fördernd wirken. Azobenzol,  $C_6H_5 \cdot N=N \cdot C_6H_5$ , das die chromophore Gruppe  $N=N$  enthält, ist wohl gefärbt, hat aber keine färberischen Eigenschaften. Erst durch den Eintritt eines basischen Restes (auxochrome Gruppe) wird es zum Farbstoff. Anthrachinon ist farblos. Es stellt ein Chromogen dar, das erst durch den Eintritt zweier Hydroxylgruppen zum Farbstoff Alizarin wird. Wir werden nun sehen, daß sowohl Amino-, wie Hydroxylgruppen auch auf die geschilderten pharmakophoren Gruppen fördernd wirken.

Es soll nun der Einfluß der verschiedenen Substituenten besprochen werden.

Ersetzen wir in einem aliphatischen Kohlenwasserstoff ein Wasserstoffatom durch ein Alkyl, so verändern wir chemisch den Charakter der Verbindung nicht. Es wird bloß ein kohlenstoffreicherer Körper, also ein höheres Homologe, gebildet. Die physiodynamischen Eigenschaften bleiben darum die gleichen, bloß sind sie stärker ausgeprägt. In der aufsteigenden Reihe folgt dann von einem gewissen Punkte an, entsprechend dem schon gesagten, der Wirkungszunahme, eine Abnahme.

Tritt ein Alkyl an ein inneres Glied der Kette heran, so daß eine verzweigte Kette resultiert, so wird die Wirksamkeit dadurch stärker gesteigert, als bei Angliederung an ein Ende. Kohlenwasserstoffe mit verzweigter Kette sind bei gleichem Kohlenstoffgehalt im allgemeinen wirksamer als solche mit gerader. Dabei steigt die Wirkungsintensität um so mehr, je mehr Kohlenstoffatome sich um ein zentrales Kohlenstoffatom gruppieren, je größer also die Verzweigung ist. Es sind demnach Verbindungen mit quaternär gebundenem Kohlenstoff (II) wirksamer als ihre Analoga mit tertiär gebundenem (I).



Solche Gruppierungen verleihen ganz besondere Wirksamkeit, wenn Äthylgruppen um das Zentrum gelagert sind. Je größer ihre Zahl, um so größer ist die Wirksamkeit.

Die Angliederung eines aliphatischen Restes an aromatische Verbindungen verstärkt im allgemeinen die Wirkungskraft der letzteren. Toluol,  $C_6H_5 \cdot CH_3$ , ist wirksamer als Benzol,  $C_6H_6$ . Der aliphatische Teil macht also seine eigene physiologische Kraft nicht geltend, er wirkt auxagog. Das geschieht durch Erhöhung des Molekulargewichts des Stammkörpers.

Mit der Länge der Seitenkette nimmt die Wirksamkeit zu. Äthylbenzol übertrifft Toluol. Die Verhältnisse liegen also wie bei den aliphatischen Verbindungen. Doch erfolgt die Zunahme nur bis zum Propylrest, worauf sich wieder Abnahme einstellt. Butylbenzol,  $C_6H_5 \cdot C_4H_9$ , ist weniger wirksam als Propylbenzol,  $C_6H_5 \cdot C_3H_7$ .

Werden dem Benzolring mehrere Alkyle angegliedert, so nimmt die Wirksamkeit nicht mehr zu, sondern ab. Das zweifach methylierte Benzol (Xylol) ist weniger wirksam als Toluol. Bei Einführung weiterer Radikale nimmt die Wirksamkeit noch weiter ab. Trimethylbenzol ist weniger wirksam als Xylol.

Ist ein Benzolwasserstoff schon durch ein anderes Radikal ersetzt, z. B. eine Amino-, Nitril- oder Nitrogruppe, so hat schon einfache Alkylierung eine Herabsetzung der Wirksamkeit zur Folge. Das Produkt verhält sich zum alkylfreien, wie Xylol zu Toluol. Tolunitril,  $C_6H_5 \cdot \begin{smallmatrix} CH_3 \\ \diagup \\ CN \end{smallmatrix}$ , ist weniger wirksam als Benzonitril,  $C_6H_5 \cdot CN$ , Toluidin,  $C_6H_5 \cdot \begin{smallmatrix} CH_3 \\ \diagup \\ NH_2 \end{smallmatrix}$ , weniger wirksam als Anilin  $C_6H_5 \cdot NH_2$ .

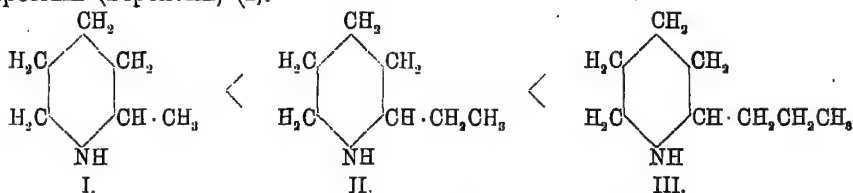
Der Grund, warum mehrfach substituiertes Benzol weniger wirksam ist als nicht oder einfach substituiertes, liegt darin, daß durch die Angliederung die Angreifbarkeit des Benzolrings vermindert wird. Der Angriff erfolgt im Organismus meist in Para- oder Orthostellung. Beim Xylol stellt sowohl die Ortho- wie die Parastellung in bezug auf den einen Substituenten eine Metastellung in bezug auf den andern dar.

Die Angliederung ungesättigter Radikale erhöht die Wirksamkeit mehr als die gesättigter. Dabei übertragen sie aber auch die ihnen anhaftenden Eigenschaften auf die neuen Verbindungen, namentlich ihre deprimierende Wirkung auf das Atemzentrum. So sind alle Allylverbindungen Atmungsgifte.

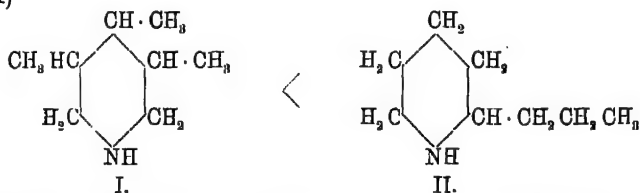
Eine Vermehrung der Wirksamkeit unter dem Einfluß der Alkylierung — wir haben hier zunächst nur die Kohlenstoffalkylierung im

Auge — ist auch bei den heterozyklischen Verbindungen zu beobachten. Pikolin (Methylpyridin) ist wirksamer als Pyridin, Methylpyrrolidin wirksamer als Pyrrolidin usw. Bei diesen Verbindungen nimmt auch bei mehrfacher Alkylierung die Wirksamkeit noch zu. Dimethylpyridin übertrifft Monomethylpyridin, und Trimethylpyridin übertrifft die Dimethylverbindung. Das Anwachsen ist bis zur Tetramethylverbindung zu beobachten. Letztere ist beinahe achtmal so wirksam als Pyridin. Es zeigt sich also hier ein Gegensatz zu den Benzolderivaten. Das verschiedene Verhalten rührt daher, daß bei den heterozyklischen Verbindungen der Angriff im Organismus am Stickstoff erfolgt.

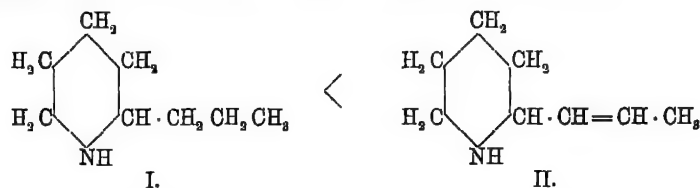
Wie bei den homozyklischen Verbindungen wächst die Wirksamkeit mit zunehmender Länge der Seitenkette.  $\alpha$ -Koniin ( $\alpha$ -Propylpiperidin) (III), ist wirksamer als  $\alpha$ -Äthylpiperidin (II) und dieses wirksamer als  $\alpha$ -Methylpiperidin (Pipékolin) (I).



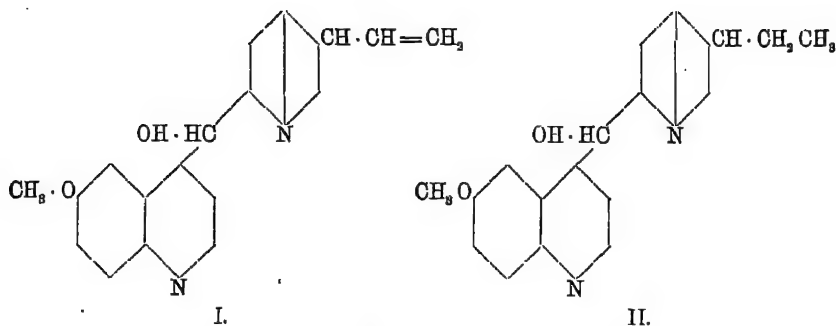
Tritt die gleiche Anzahl Kohlenstoffatome in Gestalt eines einzigen oder mehrerer Radikale ein, so wird die Wirksamkeit im ersteren Fall stärker gehoben als in letzterem. Koniin (II) ist wirksamer als Trimethylpiperidin (I)



Auch bei den zyklischen Basen steigern ungesättigte aliphatische Ketten die Wirksamkeit der Stammsubstanz mehr als gesättigte.  $\beta$ -Konicein ( $\alpha$ -Allylpiperidin) (II) übertrifft an Wirksamkeit Koniin (I)

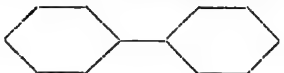


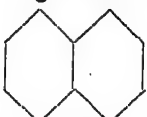
Nicht in jeder Verbindung bedeutet jedoch der Besitz eines ungesättigten Radikals eine größere Wirksamkeit als der einer gesättigten, oder richtiger gesagt, es muß sich nicht nach jeder Richtung die Wirksamkeit verschärfen. Z. B. zeigt das durch Anlagerung von Wasserstoff an die Vinylgruppe des Chinins (I) entstehende, gesättigte Homologe desselben (II)




kein geringeres antipyretisches Vermögen, als Chinin selbst. Diese Indifferenz ist wohl so zu erklären, daß die betreffende Gruppe nur eine untergeordnete Bedeutung für die antipyretische Kraft des Moleküls hat. Tatsächlich steht das sowohl die Vinyl- wie die Propylgruppe nicht besitzende, im übrigen aber gleich gebaute Produkt dem Chinin an Wirkungskraft nicht nach.

Die Angliederung aromatischer Reste an aliphatische Stammkörper erhöht deren dynamisches Vermögen. Das kommt besonders dann zum Ausdruck, wenn der aliphatische Teil mit markanten Eigenschaften begabt ist, bei substituierten Kohlenwasserstoffen, z. B. bei Alkoholen, Ketonen, Aminen. So wird die sympathomimetische Kraft der aliphatischen Amine durch Angliederung eines Benzolringes beträchtlich gesteigert. Phenyläthylamin,  $C_6H_5 \cdot C_2H_5 \cdot NH_2$ , wirkt stärker als Äthylamin,  $C_2H_5 \cdot NH_2$ . In diesem Fall wirkt der Ring auxagog im Sinne einer Verlängerung der offenen Kette.

Die Verkuppelung zweier aromatischer Reste erhöht deren Wirksamkeit, wenn nicht Veränderungen der physikalischen Eigenschaften sich dem widersetzen. Diphenyl, , ist wirksamer als Benzol.

Im gleichen Sinne wirkt die Kondensation zweier Ringe. Naphthalin, , ist wirksamer als Benzol. Es ist aber weniger wasser-

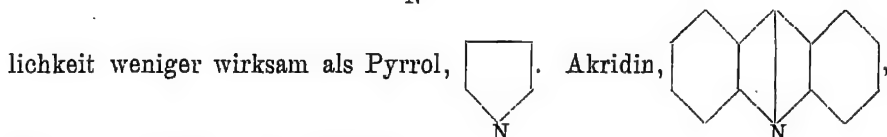
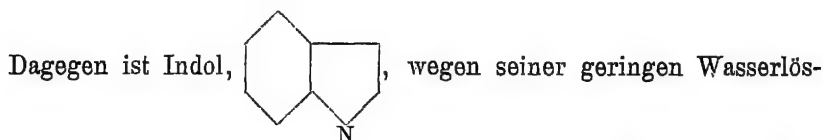
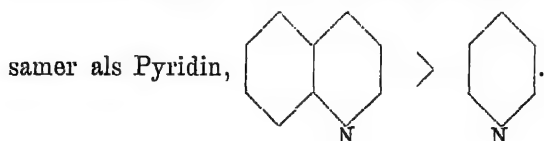
löslich als jenes und darum schwerer resorbierbar, infolgedessen kommt seine stärkere Wirksamkeit nicht ohne weiteres zur Geltung. Das-

selbe gilt für Phenanthren, , und Anthracen,



Sie stehen praktisch hinter dem Benzol zurück.

Ganz gleiche Verhältnisse finden sich bei Angliederung eines aromatischen Ringes an ein heterozyklisches System. Chinolin ist wirk-



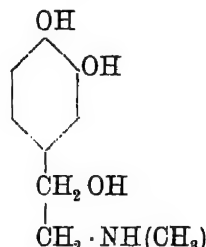
ist weniger wirksam als Chinolin.

Die Angliederung eines aliphatischen Restes an Ammoniak setzt, wie wir gesehen haben, dessen Wirksamkeit herab. Alkylamin wirkt schwächer als Ammoniak, im übrigen aber qualitativ gleich. Durch zweifache Alkylierung nimmt die Wirksamkeit wieder zu und noch mehr durch dreifache. Dialkylamin übertrifft Monalkylamin und wird seinerseits von Trialkylamin übertroffen. Mit zunehmender Alkylierung wächst also die Wirksamkeit. Auch das dreifach alkylierte Produkt erreicht aber immer noch nicht die Wirksamkeit des nicht substituierten Ammoniaks.

Die Wirkungskraft der Amine wächst mit zunehmender Länge der substituierenden Kohlenwasserstoffketten, und zwar sowohl bei den Mono-, wie bei den Di- und Trialkylaminen (den primären, sekundären und tertiären Aminen). Von einer gewissen Länge an nimmt dann, entsprechend dem bereits Gesagten, die Wirksamkeit wieder ab. Mit der Verlängerung der Kohlenstoffkette macht sich eine Verschiebung unter den verschiedenen Eigenschaften geltend. So tritt vom Oktylamin an eine depressorische Wirkung auf das Herz in den Vordergrund, die bei den ersten Gliedern nur schwach oder überhaupt nicht festgestellt ist.

Für Monamine ist eine erregende Wirkung auf die Endigungen der sympathischen Nervenfasern nachgewiesen. Dieser Effekt konnte bisher erst von dem fünften Gliede der gesättigten Reihe an aufwärts erkannt werden. Bei ungesättigten Radikalen ist er stärker. Schon Allylamin,  $\text{CH}_3 \cdot \text{CH} = \text{CH} \cdot \text{NH}_2$ , läßt ihn deutlich erkennen. Durch geeignete Substitution läßt sich diese Eigenschaft gewaltig steigern. Sie nimmt namentlich zu, wenn an die aliphatische Kette ein Benzolkern angegliedert wird, ja sie tritt dann schon bei einer viel kürzeren Kette hervor. Schon Phenyläthylamin zeigt sie.

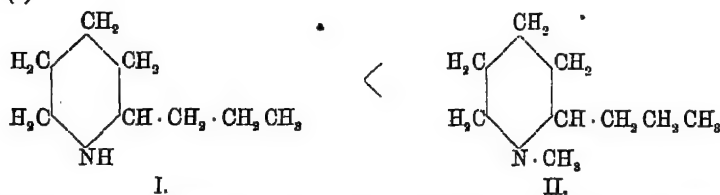
Durch geeignete Substitutionen im Kern läßt sich die Wirksamkeit bedeutend steigern, namentlich wenn gleichzeitig solche in der Seitenkette vorgenommen werden. Als besonders geeignet hat sich die Einführung von Hydroxylgruppen erwiesen, und zwar in doppelter Zahl in Para- und Metastellung zur Seitenkette, ebenso die Angliederung eines Hydroxyls an das dem Ring benachbarte Kohlenstoffatom des Alkylrestes, weiterhin die Alkylierung der Aminogruppe. Adrenalin, das alle diese Substitutionen vereinigt, ist der wirksamste bisher bekannte Körper dieser Reihe.



Tritt an Stelle des homozyklischen ein heterozyklischer Kern, so ändern sich die Eigenschaften. Die Verbindungen dieser Art wirken mehr auf das parasympathische Nervensystem.

Amine mit ungesättigten Radikalen sind wirksamer als solche mit gesättigten. Vinylamin,  $\text{CH}_2 = \text{CH} \cdot \text{NH}_2$ , übertrifft an Wirkungsintensität Äthylamin,  $\text{CH}_3 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{NH}_2$ . Allylamin,  $\text{CH}_3 \cdot \text{CH} = \text{CH} \cdot \text{NH}_2$ , übertrifft das Propylamin,  $\text{CH}_3 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{NH}_2$ . Das gilt auch für sekundäre Amine und ist auch für tertiäre zu erwarten.

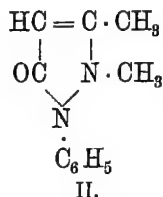
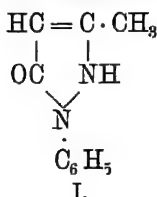
Wie aliphatische werden aromatische Monamine durch Alkylierung in ihrer Wirkungskraft verstärkt. Anilin,  $\text{C}_6\text{H}_5 \cdot \text{NH}_2$ , gewinnt durch Substituierung seiner Aminowasserstoffe an Wirksamkeit. N-Methylanilin,  $\text{C}_6\text{H}_5 \cdot \text{NH} \cdot \text{CH}_3$ , und N-Dimethylanilin,  $\text{C}_6\text{H}_5 \cdot \text{N}(\text{CH}_3)_2$ , sind dem Anilin überlegen. N-Methylnaphthylamin übertrifft das Naphthylamin usw. Das gleiche gilt für zyklische Basen. Der Ersatz des Iminwasserstoffs durch Alkyl erhöht ihre Wirksamkeit. N-Methylpiperidin,  $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{N} \cdot \text{CH}_3$ , ist giftiger als Piperidin, N-Methylconiin (II) giftiger als Coniin (I).



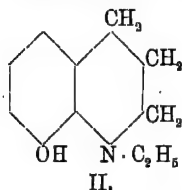
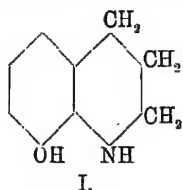
N-Methylchinolin wirksamer als Chinolin usw. Auch bei höheren Derivaten läßt sich das beobachten. Morphin, Atropin, Kokain übertreffen an Wirksamkeit die am Stickstoff entmethylierten Verbindungen. Das gleiche gilt für Ringsysteme mit zwei Stickstoffatomen im Ring. Vom



Xanthin zum Monomethyl-, Dimethyl und Trimethylxanthin ist eine beträchtliche Zunahme der Wirksamkeit zu beobachten, namentlich für die Wirkung auf den Herzmuskel. Sie wächst also mit der Zahl der Methylgruppen. Phenyl-3-methylpyrazolon (I), das eine Imidgruppe enthält, wirkt nur schwach antipyretisch, Antipyrin (II), in dem diese Gruppe methyliert ist, wirkt stärker.



Mitunter wirkt die freie Imidgruppe stärker als die alkylierte. So ist o-Oxytetrahydrochinolin (I) ein weit stärkeres Protoplasmagift als das alkylierte Produkt, das o-Oxytetrahydro-N-äthylchinolin (II).



Die Abnahme der Toxizität ist offenbar auf die Stabilisierung der Imidgruppe zurückzuführen. Die antipyretischen Eigenschaften werden jedoch nicht herabgesetzt.

Wie bei den aliphatischen und homozyklischen Verbindungen hat bei den heterozyklischen der Eintritt ungesättigter Radikale einen stärkeren Einfluß als der gesättigter. Das gilt sowohl für die C- wie für die N-Alkylierung. N-Allylpiperidin wirkt stärker als N-Propylpiperidin.

Wird der Ammoniakrest vollständig alkyliert unter Bildung quaternärer Basen, so tritt eine pharmakodynamische Eigenschaft in den Vordergrund des Wirkungsbildes, die bei den tertiären Verbindungen nur wenig bemerkbar ist. Die Ammoniumbasen besitzen das Vermögen, die Endabschnitte der motorischen Nerven in den quergestreiften Muskeln zu lähmen, woraus sich eine allgemeine motorische Lähmung der Skelettmuskeln ergibt. Durch diesen Effekt wird die erregende Wirkung auf das Zentralnervensystem verdeckt, sie bleibt aber nichtsdestoweniger erhalten. Der erregende Charakter ist außerdem bewahrt gegenüber dem parasympathischen Nervensystem. Es haben eine große Anzahl quaternärer Basen, wenn nicht alle, die Eigenschaft, die peripheren Endigungen der parasympathischen Nerven zu erregen.

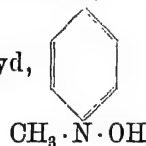
Ist die tertiäre Base Trägerin einer elektiven Wirkung, wie z. B. Morphin, Strychnin, Nikotin, so wird diese Wirkung durch den Übergang in die quaternäre Base abgeschwächt.

Die peripher lähmende Wirkung kommt auch solchen quaternären Basen zu, deren Radikale aromatischer Natur sind, z. B. dem Trimethyl

phenylammoniumchlorid,  $C_6H_5 \cdot N \begin{matrix} \nearrow CH_3 \\ \nearrow CH_3 \\ \nearrow CH_3 \\ \searrow Cl \end{matrix}$ , ebenso den von heterozykli-

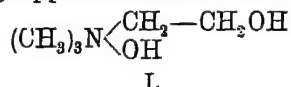
schen Basen (Pyridin, Piperidin und deren Derivate) sich ableitender

Verbindungen, z. B. Methylpyridiniumhydroxyd,

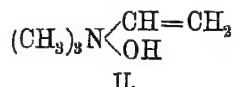


Es sei bemerkt, daß auch gleich konstituierte Verbindungen, die als Kern nicht ein Stickstoffatom, sondern ein Arsen-, Phosphor-, Antimon- oder Jodat, ja auch ein Schwefelatom enthalten (Arsonium-, Phosphonium-, Stibonium-, Jodonium-, Sulfinbasen), die gleiche Wirkung auf die peripheren Nervenendigungen haben.

Die kräftigere Verstärkung der Wirksamkeit durch ungesättigte aliphatische Radikale im Vergleich zu den gesättigten offenbart sich auch bei den Ammoniumbasen. Neurin (II), das einen Vinylrest enthält, ist weit giftiger als das im übrigen gleich gebaute, aber an dessen Stelle eine Äthylgruppe besitzende Cholin (I).

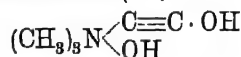


I.



II.

Das entsprechende Acetylderivat (III)



mit einer dreifachen Kohlenstoffbindung ist noch giftiger.

Es ist hier der Ort, auf eine Eigentümlichkeit der Alkylsubstitution aufmerksam zu machen. Wir haben gesehen, daß die durch die Angliederung von Alkylen hervorgerufene Steigerung der Wirksamkeit des Stammkörpers mit zunehmender Länge der Seitenkette wächst. Der steigernde Effekt macht sich jedoch meist nur bis zum Propyl, höchstens zum Amyl geltend. Darüber hinaus folgt wieder eine Abnahme. Sehr häufig liegt sogar das Optimum der Wirksamkeit beim Äthylderivat. Man beobachtet dann ein Anwachsen vom Methyl- zum Äthylderivat und darüber hinaus gleich wieder ein Absinken. Damit ist gesagt, daß die Äthylgruppe einen besonders günstigen Einfluß auf das dynamische Vermögen des Stammkörpers hat. Worauf dies beruht, ist noch nicht ermittelt. Ehrlich<sup>1</sup> hat für sie eine besondere Affinität zu der Nervensubstanz angenommen. Er machte darauf aufmerksam, daß Farbstoffe,

1) Ehrlich, Über die Beziehungen von chemischer Konstitution, Verteilung und pharmakologischer Wirkung, v. Leydens Festschr., 1, 6.

welche z. B. die Diäthylaminogruppe,  $-\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$ , enthalten, die Nerven färben, während es die entsprechenden Methylverbindungen nicht tun. Als weiteres Beispiel führt er an, daß Phenylharnstoff,  $\text{C}_6\text{H}_5 \cdot \text{NH} \cdot \text{CO} \cdot \text{NH}_2$ , nicht süß schmeckt, desgleichen nicht der in Parastellung methoxylierte Phenylharnstoff, wogegen das in der gleichen Stellung äthoxylierte Produkt, das Dulcin,  $\text{C}_6\text{H}_4 \begin{smallmatrix} \text{O} \cdot \text{C}_2\text{H}_5 \\ \text{NH} \cdot \text{CO} \cdot \text{NH}_2 \end{smallmatrix} \begin{smallmatrix} (1) \\ (4) \end{smallmatrix}$ , die 200fache Süßkraft des Zuckers besitze. Unter den Disulfonen haben die Methylderivate keine namhafte Schlafwirkung, die Äthylverbindungen dagegen eine sehr starke. Bei den gemischten Verbindungen steigt die Wirksamkeit mit der Anzahl der Äthylgruppen. o-Aminophenol,  $\text{C}_6\text{H}_4 \begin{smallmatrix} \text{NH}_2 \\ \text{OH} \end{smallmatrix} \begin{smallmatrix} (1) \\ (2) \end{smallmatrix}$  hat so zu sagen kein antineuralgisches Vermögen. Durch Methylierung der Hydroxylgruppe oder der Aminogruppe resultieren Derivate, die ein solches aufweisen. Die Äthylderivate zeigen es in noch ausgesprochenerem Grade. Holokain und Akoin, welche Äthylgruppen enthalten, haben ein namhaftes Anästhesievermögen, die entsprechenden Methylverbindungen nicht.

Die Beispiele ließen sich noch vermehren. Doch bleibt die Ehrlichsche Auffassung die Antwort darauf schuldig, worin die besondere Affinität der Äthylgruppen zum Nervensystem begründet ist.

Wie auf Ammoniak hat die Angliederung aliphatischer und aromatischer Radikale auch auf andere, mit starker Eigenwirkung versehene Atome bzw. Atomgruppen organischer und anorganischer Natur im allgemeinen einen abschwächenden Einfluß. So wird Cyanwasserstoff durch Alkyle und Aryle stark entkräftet. Die Nitrile, CNR, stehen dynamisch weit hinter dem Cyanwasserstoff zurück. Das gleiche gilt für die Isonitrile, RNC, in bezug auf den Isocyanwasserstoff. Nur wenn die Wasserstoffsäuren sich im Organismus regenerieren, tritt die Wirkung in entsprechender Stärke wieder auf.

Organische Arsenverbindungen sind im allgemeinen weniger giftig als Arsenwasserstoff oder Arsenigesäure. Blei-, Zinn-, Quecksilberalkyle usw. sind weniger giftig als Blei-, Zinn-, Quecksilberoxyde usw. Doch ist zu bemerken, daß namentlich ihre Giftigkeit speziell gegenüber dem Nervensystem zunehmen kann. Organische Arsen- und Quecksilberverbindungen rufen viel leichter zerebrale Störungen hervor, als anorganische Salze. Man muß annehmen, daß die Angliederung des organischen Restes das Eindringen in die Nervenzellen erleichtert.

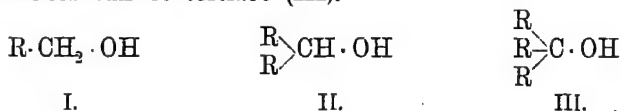
Der Ersatz eines Wasserstoffatoms durch eine Hydroxylgruppe steigert im allgemeinen die Grundwirkung eines Kohlenwasserstoffs. In der aliphatischen Reihe wirken Alkohole qualitativ wie die nicht substituierten Körper, übertreffen sie aber in quantitativer Hinsicht. Eine Ausnahme macht der Methylalkohol, der eine starke lokale Reizwirkung

ausübt. Diese beruht auf seiner besonders starken chemischen Reaktionsfähigkeit, die eine Folge seiner aldehydischen Natur ist.

Mit zunehmender Länge der Kohlenstoffkette nimmt die Wirksamkeit zu. Wie bei den nicht substituierten Kohlenwasserstoffen hört aber die Progression bald auf und macht einer Abnahme Platz.

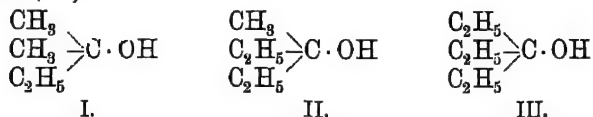
Den gleichen Einfluß wie auf die aliphatischen Körper hat die Hydroxylierung auf Benzol. Auch hier werden die Grundeigenschaften verstärkt. Phenol ist ein stärkeres Antipyretikum und Antiseptikum als Benzol, auch hat es stärkere Krampfwirkung. Die Kresole,  $C_6H_4 \begin{smallmatrix} CH \\ OH \end{smallmatrix}$  sind dem Toluol,  $C_6H_5 \cdot CH_3$ , überlegen. Das gleiche gilt für kombinierte Systeme. Die Naphthole übertreffen das Naphthalin, die Anthranole das Anthracen, die Phenanthrole das Phenanthren usw. Man geht wohl nicht fehl, wenn man für die stärkere Wirksamkeit eine Steigerung der chemischen Reaktionsfähigkeit verantwortlich macht.

Wie bei den sauerstofffreien Paraffinkörpern ist das Narkosevermögen größer bei Alkoholen mit verzweigter Kohlenstoffkette als bei solchen mit geradliniger. Die Steigerung ist am ausgesprochensten wenn die Verzweigung an dem die Hydroxylgruppe tragenden Kohlenstoffatom erfolgt. Sekundäre Alkohole (II) betäuben stärker als primäre (I) und noch stärker tun es tertiäre (III).



Die Steigerung nimmt also mit der Zahl der angegliederten Radikale zu

Die primären Alkohole sind im allgemeinen um so wirksamer, je größer ihr Molekulargewicht ist (Richardson'sches Gesetz). Für die sekundären und tertiären hängt der Effekt von der Natur der angegliederten Radikale ab. Die Wirksamkeit ist um so größer, je mehr Äthylgruppen daran gekettet sind. So steigt die Wirkungskraft von Dimethyläthylkarbinol (I) über das Methyldiäthylkarbinol (II) zum Triäthylkarbinol (III)



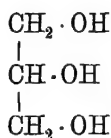
Wie bei den nichthydroxylierten Kohlenwasserstoffen hat die mehrfache Kohlenstoffbindung einen steigernden Einfluß auf die Wirksamkeit. Die Alkohole der Äthylen- und Acetylenreihe lähmen stärker als die der Paraffinreihe. Auch hier macht sich der Einfluß in erster Linie auf das verlängerte Mark geltend. Während n-Propylalkohol  $CH_3 \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot OH$ , erst bei vorgeschrittener Narkose zu Asphyxie führt lähmt der ungesättigte Allylalkohol,  $CH_2 = CH_2 \cdot CH_2 \cdot OH$ , schon vor

Anbeginn der Narkosewirkung an das Vasomotoren- und Respirationszentrum und löst starke Blutdrucksenkung und Asphyxie aus.

Bei Eintritt zweier Hydroxylgruppen in eine Kohlenwasserstoffverbindung ist in der aliphatischen Reihe der Effekt verschieden, je nachdem die Hydroxyle sich an das gleiche oder an verschiedene Kohlenwasserstoffatome angliedern. Im ersteren Fall bleibt die Wirksamkeit erhalten, nimmt sogar zu, im letzteren nimmt sie ab. Äthylidenglykol,

$\text{CH}_3 \cdot \text{CH}(\text{OH})_2$ , wirkt hypnotisch, Äthylenglykol,  $\begin{array}{c} \text{CH}_2 \cdot \text{OH} \\ | \\ \text{CH}_2 \cdot \text{OH} \end{array}$ , nicht. Ersteres

zerfällt allerdings in wässriger Lösung in Acetaldehyd und Wasser. Bei Hinzutritt mehrerer Hydroxyle an verschiedene Kohlenstoffatome nimmt die Tendenz zur hypnotischen Wirksamkeit um so mehr ab, je größer die Anzahl der eingetretenen Hydroxyle ist. Schon das dreifach hydroxylierte Glycerin

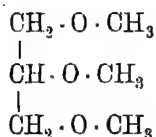


zeigt keine Spur von hypnotischer Wirkung mehr.

Bei aromatischen Verbindungen hat die mehrfache Hydroxylierung gleichfalls eine Verminderung der Grundwirkungen zur Folge. Dafür treten Eigenschaften in den Vordergrund, die eine Funktion des dadurch neu geschaffenen chemischen Charakters sind. Di- und Triphenole stehen dem Phenol als Krampferreger nach, sind aber starke Blutgifte. Sie wandeln den roten Blutfarbstoff in das für die Sauerstoffübertragung untaugliche Methämoglobin um. Diese Erscheinung hängt mit ihrer Eigenschaft zusammen, im Organismus in Chinone überzugehen, die dann oxydierend wirken.

Beachtenswert ist, daß die Einführung von Hydroxylgruppen in Chinone eine Abnahme ihrer Giftigkeit, speziell ihrer Reizwirkung gegenüber der Haut und den Schleimhäuten, zur Folge hat. Es scheint, als ob durch die Gegenwart der Hydroxyle der physiologische Chinoncharakter zurückgedrängt werde.

Der Ersatz des Hydroxylwasserstoffes durch ein Alkyl — was einer Ätherifizierung des Ausgangskörpers gleichkommt — zieht in der aliphatischen Reihe eine Steigerung der Stammwirkung nach sich, ohne qualitative Veränderung. Äther sind stärkere Narkotika als Alkohole. Auch tritt wegen ihrer größeren Flüchtigkeit ihre Wirkung rascher ein, als bei letzteren, wie sie auch rascher vergeht. Die Förderung durch die Alkylierung ist so groß, daß auch die an und für sich wirkungslosen mehrwertigen Alkohole unter ihrem Einfluß narkotische Eigenschaften erlangen; z. B. Glycerinäther,



Die als Äther mehrwertiger Alkohole aufzufassenden Acetale,  $\text{CH}_2(\text{O} \cdot \text{CH}_3)_2$ , haben gleichfalls narkotisches Vermögen.

Bei den Phenolen ist der Effekt der Alkylierung ein anderer. Durch die Substitution des Hydroxylwasserstoffes mit einem Alkyl werden die aromatischen Eigenschaften geschwächt. Anisol,  $\text{C}_6\text{H}_5 \cdot \text{O} \cdot \text{CH}_3$ , Phenetol,  $\text{C}_6\text{H}_5 \cdot \text{O} \cdot \text{C}_2\text{H}_5$ , wirken weniger stark krampferregend, antiseptisch und antithermisch als Phenol. Methylsalizylsäure,  $\text{C}_6\text{H}_4 \begin{smallmatrix} \text{O} \cdot \text{CH}_3 \\ \diagdown \\ \text{COOH} \end{smallmatrix}$ , steht in ihrer Wirksamkeit hinter der Salizylsäure zurück. p-Methoxyaminophenol,  $\text{C}_6\text{H}_4 \begin{smallmatrix} \text{NH}_2 \\ \diagdown \\ \text{O} \cdot \text{CH}_3 \end{smallmatrix}$ , ist weniger giftig als p-Aminophenol. Auch bei Diphenolen macht sich dieser Einfluß geltend, wenigstens für die Ortho- und Paraverbindung. Guajakol,  $\text{C}_6\text{H}_4 \begin{smallmatrix} \text{OH} (1) \\ \diagdown \\ \text{O} \cdot \text{CH}_3 (2) \end{smallmatrix}$ , ist weniger giftig als Brenzkatechin, und Veratrol,  $\text{C}_6\text{H}_4 \begin{smallmatrix} \text{O} \cdot \text{CH}_3 (1) \\ \diagdown \\ \text{O} \cdot \text{CH}_3 (2) \end{smallmatrix}$ , noch weniger. Das gleiche gilt für Hydrochinon,  $\text{C}_6\text{H}_4 \begin{smallmatrix} \text{OH} (1) \\ \diagdown \\ \text{OH} (4) \end{smallmatrix}$ . Beim Resorcin,  $\text{C}_6\text{H}_4 \begin{smallmatrix} \text{OH} (1) \\ \diagdown \\ \text{OH} (3) \end{smallmatrix}$ , wird hingegen die Toxizität erhöht. Resorcindimethyläther,  $\text{C}_6\text{H}_4 \begin{smallmatrix} \text{O} \cdot \text{CH}_3 (1) \\ \diagdown \\ \text{O} \cdot \text{CH}_3 (3) \end{smallmatrix}$ , ist viel giftiger als Resorcin. Die Verminderung der Ortho- und Paraverbindung rührt wohl daher, daß der Angriff im Organismus am Ortho- oder Parakohlenstoffatom erfolgt. Durch die Alkylierung wird er erschwert.

Es ist zu beachten, daß durch die Alkylierung der chemische Charakter verändert wird. Aus dem mit Säurecharakter behafteten Phenol wird ein chemisch indifferenter Äther.

Die Angliederung einer Aldehydgruppe ändert bei den aliphatischen Kohlenwasserstoffen die Grundwirkung qualitativ nicht, verstärkt sie aber beträchtlich. Acetaldehyd hat ein stärkeres narkotisches Vermögen als Äthan.

Den niederen Gliedern der Reihe haften protoplasmaschädigende Eigenschaften an. Hierbei handelt es sich um eine besondere Wirkung der sehr reaktionsfähigen Gruppe,  $\text{C} \begin{smallmatrix} \text{O} \\ \diagdown \\ \text{H} \end{smallmatrix}$ , die namentlich beim ersten Glied, dem Formaldehyd,  $\text{HC} \begin{smallmatrix} \text{O} \\ \diagdown \\ \text{H} \end{smallmatrix}$ , sehr ausgesprochen ist.

Bei den Benzolkörpern verleiht die Angliederung einer Aldehydgruppe Eigenschaften, die jenen der aliphatischen Aldehyde gleichkommen.

Benzaldehyd lähmt das Sensorium. Der Benzolring kommt als solcher pharmakodynamisch nicht zur Geltung; er wirkt wie eine offene Kette verstärkend auf den Aldehyd.

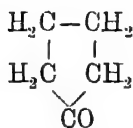
Diese Ausnahmestellung wird uns begreiflich, wenn wir uns gegenwärtigen, daß auch Benzylalkohol,  $C_6H_5 \cdot CH_2 \cdot OH$ , sich wie ein aliphatischer Alkohol verhält, d. h. betäubt. Er ist dynamisch als ein mit einem Benzolring substituierter Methylalkohol aufzufassen, wobei der Benzolring rein auxagog wirkt. Ähnlich verhält sich das nächst höhere Homologe, der Phenyläthylalkohol,  $C_6H_5 \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot OH$ , und die folgenden Glieder der Reihe, auch die Glieder der ungesättigten Reihe, wie Zimtalkohol ( $\beta$ -Phenylallylalkohol),  $C_6H_5 \cdot CH=CH \cdot CH_2 \cdot OH$ .

Es mag bemerkt werden, daß auch Benzylamin,  $C_6H_5 \cdot CH_2 \cdot NH_2$ , sich nicht wie Anilin (auch chemisch nicht) verhält, sondern gleichfalls wie ein aliphatisches Amin. Nach dem physiologischen Verhalten müssen wir Benzaldehyd als substituiertes Formaldehyd auffassen.

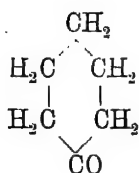
Der Eintritt einer Karbonylgruppe unter Bildung von Ketonen erhöht sowohl in der aliphatischen wie in der aromatischen Reihe die pharmakodynamischen Grundeigenschaften, ohne sie qualitativ zu verändern. Aliphatische Ketone betäuben stärker als ihre Stammkörper.

Wird eine Alkylkarbonylgruppe einem aromatischen Kern angegliedert, so gestalten sich die Verhältnisse ähnlich wie bei den aromatischen Alkoholen und Aldehyden. Es werden durch diese Angliederung nicht die aromatischen Eigenschaften gesteigert, sondern die Verbindung nimmt aliphatischen Charakter an. So wirkt Acetophenon,  $C_6H_5 \cdot CO \cdot CH_3$ , hypnotisch. Der Benzolkern kommt also nicht als solcher zur Wirkung. Auch das aus zwei Benzolringen bestehende Benzophenon,  $C_6H_5 \cdot CO \cdot C_6H_5$ , hat, wenn auch nur schwache, dennoch narkotische Wirkung. Wir finden also einen vollkommenen Parallelismus zwischen aromatischen Alkoholen, Aldehyden und Ketonen (ebenso Amiden, s. weiter unten). Die Ausnahmestellung, die die Alkohole unter den aromatischen Körpern einnehmen, erstreckt sich sonach auch auf die Aldehyde und Ketone, d. h. die Ausnahmestellung wird zur Regel, sie ist nur scheinbar. Der Grundcharakter dieser Körper ist aliphatisch. So wie sie strukturell als substituierte aliphatische Verbindungen aufzufassen sind, so haben sie physiologisch aliphatische Eigenschaften.

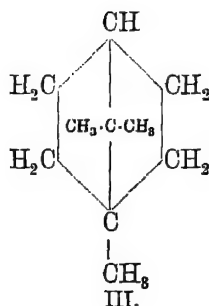
Ist dagegen eine Karbonylgruppe selbst Ringglied, dann wirkt sie genau wie bei den aliphatischen Verbindungen, sie verstärkt die Grundeigenschaften des Ringsystems. Zyklische Ketone zeigen die dynamischen Eigenschaften der aromatischen Körper mit quantitativem Aufschlag. Sie sind Krampf- und Protoplasmagifte. Genannt seien Zyklopentanon (I), Zyklohexanon (II), Kampfer (III),



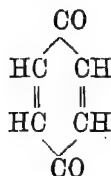
I.



II.



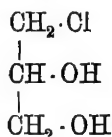
Diketone (Chinone),



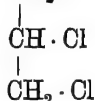
verhalten sich pharmakodynamisch den Phenolen ähnlich, denen sie auch chemisch nahestehen. Sie sind Krampfgifte und üben starke lokale Reizwirkung auf die Gewebe (Haut, Schleimhäute) aus, wenn auch weniger stark als jene. Gegenüber dem Blut zeigen sie die Eigenschaften der Diphenole (Hämolyse). Sie gehen eben im Organismus in Diphenol über.

Die Einführung von Halogen in aliphatische Kohlenwasserstoffe steigert ihre physiologischen Grundeigenschaften. Es gilt dies besonders für Chlor und Brom, weniger für Jod und nicht für Fluor. Mit der Anzahl der eingetretenen Halogenatome nimmt die Wirkung zu. Chloroform,  $\text{CHCl}_3$ , betäubt stärker als Methylchlorid,  $\text{CH}_3\text{Cl}$ , Bromoform,  $\text{CHBr}_3$ , stärker als Brommethyl,  $\text{CH}_3\text{Br}$ , Jodoform stärker als Jodmethyl.

Der steigende Einfluß des Chlors äußert sich in ausgesprochener Weise bei mehrwertigen Alkoholen. Dort wird durch den Ersatz auch schon eines einzigen Hydroxyls durch ein Chloratom die narkotische Kraft wieder hergestellt. So hat Chlorhydrin,



betäubende Eigenschaften. Die narkotische Kraft nimmt zu bei zweifachem Hydroxylersatz und ist am stärksten beim dreifach chlorierten Produkt, dem Epichlorhydrin,  $\text{CH}_2 \cdot \text{Cl}$



Die Halogene fördern somit im Gegensatz zur Hydroxylgruppe die Wirksamkeit auch dann, wenn sie an verschiedene Kohlenstoffatome gebunden sind.



Sehr deutlich läßt sich der fördernde Einfluß der Chlorierung bei den Aldehyden nachweisen. Trichloracetaldehyd,  $\text{CCl}_3 \cdot \text{CHO}$ , übertrifft den Acetaldehyd beträchtlich an narkotischer Kraft.

In der aromatischen Reihe haben die Halogene den gleichen Einfluß, wie bei den aliphatischen Körpern. Sie fördern die Grundwirkung. Chlor- und Bromphenole haben stärkere Desinfektionskraft als die nicht halogenierten Produkte.

Die jodhaltigen Kohlenwasserstoffe, insbesondere die aliphatischen, spalten vielfach im Organismus leicht Jod ab. Wo das der Fall ist, besitzen sie giftige Eigenschaften besonderer Art, die vom freien Jod herrühren. Das Jod wirkt einmal allgemein protoplasmaschädigend, zum anderen beeinflußt es die Schilddrüse derart, daß sie in gesteigerte Tätigkeit gerät und dadurch bei dazu disponierten Individuen ein wohl definiertes Krankheitsbild (Thyreotoxikose) hervorruft (s. S. 21).

Die Einführung einer freien Karboxylgruppe schwächt sowohl in der aliphatischen wie in der aromatischen Reihe die Grundeigenschaften sehr stark ab, hebt sie sogar mitunter praktisch ganz auf. Aliphatische Säuren zeigen nur sehr schwache, d. h. nur unter Anwendung großer Dosen ihrer Natronsalze wahrnehmbare Narkosewirkung. Bloß das erste Glied, die Ameisensäure, hat infolge seiner aldehydischen Natur ein ziemlich ausgesprochenes Betäubungsvermögen. Die aromatischen Karbonsäuren zeigen nur schwaches Krampf- und antipyretisches Vermögen<sup>1</sup> und sind schwächere Protoplasmagifte als ihre Stammkörper. Vielfach kommen diese Eigenschaften praktisch gar nicht zur Geltung. Benzol bewirkt beim Frosch in Dosen von 0,25 g auf 100 g Gewicht klonische Krämpfe und Tod, Benzoesäure (als Natronsalz) erzeugt zentrale Lähmung erst in sehr großen Dosen. Phenol kann beim Menschen höchstens in Gaben von 1 bis 2 g im Tag gereicht werden, von Salizylsäure erträgt er 6 g symptomlos und von m- und p-Oxybenzoesäure noch mehr.  $\alpha$ -Naphthol tötet Kaninchen in Dosen von 0,7 g auf das Körperkilo,  $\alpha$ -Naphthoësäure erst in solchen von 2 g. Brenzkatechin,  $\text{C}_6\text{H}_4 \begin{smallmatrix} \text{OH} \\ \diagup \\ \text{OH} \end{smallmatrix} \begin{smallmatrix} (1) \\ (2) \end{smallmatrix}$ , ist sehr giftig. Es wird vom Menschen nicht in größeren Gaben als 2 bis 3 g im Tag vertragen. Die entsprechende Karbonsäure,

die Protokatechusäure,  $\text{C}_6\text{H}_3 \begin{smallmatrix} \text{OH} \\ \diagup \\ \text{OH} \\ \text{COOH} \end{smallmatrix}$ , hat in Gaben von 4 g keine Wirkung. Pyrogallol,  $\text{C}_6\text{H}_3 \begin{smallmatrix} \text{OH} \\ \diagup \\ \text{OH} \\ \text{OH} \end{smallmatrix} \begin{smallmatrix} (1) \\ (2) \\ (3) \end{smallmatrix}$ , ist sehr giftig, die zugehörige Karbon-

1) Eine Ausnahme bildet in bezug auf das antipyretische Vermögen die Salizylsäure, was mit der Orthostellung des Hydroxyls zusammenhängt, da die Meta- und Paraoxybenzoesäure nach dieser Richtung weit wirkungsloser sind.

säure, die Gallussäure, ist ungiftig und hat weder antipyretische noch antiseptische Eigenschaften. Der Mensch verträgt unbeschadet täglich 4 bis 6 g.

Wie die einfachen Kohlenwasserstoffe werden ihre stickstoffhaltigen Derivate durch Angliederung einer Karboxylgruppe dynamisch geschwächt. Amine sind giftig, Aminosäuren,  $\text{NH}_2 \cdot \text{R} \cdot \text{COOH}$ , sind pharmakologisch wirkungslos. Nur Karbaminsäure,  $\text{NH}_2 \cdot \text{COOH}$ , die leicht Ammoniak abspaltet, ist ein Krampfgift. Guanidin,  $\text{C} \begin{smallmatrix} \text{NH}_2 \\ \text{NH} \\ \text{NH}_2 \end{smallmatrix}$ , wirkt krampferregend


Guanidinessigsäure,  $\text{C} \begin{smallmatrix} \text{NH}_2 \\ \text{NH} \\ \text{NH} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{COOH} \end{smallmatrix}$ , ist wirkungslos. Anilin,  $\text{C}_6\text{H}_5 \cdot \text{NH}_2$ ,


ist ein starkes Gift, Aminobenzoesäure,  $\text{C}_6\text{H}_4 \begin{smallmatrix} \text{NH}_2 \\ \text{COOH} \end{smallmatrix}$ , ein schwaches.

Phenacetin,  $\text{C}_6\text{H}_4 \begin{smallmatrix} \text{NH} \cdot \text{CO} \cdot \text{CH}_3 \\ \text{O} \cdot \text{C}_2\text{H}_5 \end{smallmatrix}$ , ist ein gutes Antipyretikum, Phenacetin-

karbonsäure,  $\text{C}_4\text{H}_4 \begin{smallmatrix} \text{NH} \cdot \text{CO} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{COOH} \\ \text{O} \cdot \text{C}_2\text{H}_5 \end{smallmatrix}$ , ist indifferent. Desgleichen

zeigen die heterozyklischen Karboxylverbindungen nur schwache Wir-

kung. Pyridin, , hat ziemlich starke Giftwirkung, Pikolinsäure,

  $\text{COOH}$ , ist kaum wirksam. Pyrrol,  $\text{HC} \begin{smallmatrix} \text{CH} \\ \parallel \\ \text{HC} \end{smallmatrix} \begin{smallmatrix} \text{CH} \\ \parallel \\ \text{N} \\ \text{H} \end{smallmatrix}$ , wirkt stark läh-

mend,  $\alpha$ -Pyrrolkarbonsäure,  $\text{HC} \begin{smallmatrix} \text{CH} \\ \parallel \\ \text{HC} \end{smallmatrix} \begin{smallmatrix} \text{CH} \\ \parallel \\ \text{N} \\ \text{H} \end{smallmatrix} \text{C} \cdot \text{COOH}$ , ist unwirksam. Auch bei

Nitrilen hat die Karboxylierung Entgiftung zur Folge. Acetonitril,  $\text{CN} \cdot \text{CH}_3$ , ist doppelt so giftig als Cyanessigsäure,  $\text{CN} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{COOH}$ , Zimtsäurenitril  $\text{C}_6\text{H}_5 \cdot \text{CH} = \text{CH} \cdot \text{CN}$ , doppelt so giftig als Zimtsäure,  $\text{C}_6\text{H}_5 \cdot \text{CH} = \text{CH} \cdot \text{COOH}$ .

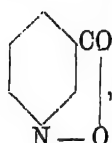
Im freien Zustande besitzen alle Karbonsäuren bei genügender Konzentration, ähnlich wie auch die anorganischen Säuren, örtliche Reiz- und Ätzwirkung. Sie schädigen das Protoplasma und gewinnen dadurch antiseptische Eigenschaften. Diese Wirkung ist eine Folge der Gegenwart freier Wasserstoffionen, stellt also nichts Spezifisches dar. Je größer die elektrolytische Dissoziation, um so stärker die Wirkung.

Der abschwächende Effekt der Karboxylgruppe auf die Grundeigenschaften der Stammkörper ist so groß, daß z. B. bei aliphatischen Verbindungen auch jene Momente sie nicht aufzuheben vermögen, welche wir als fördernd wirkend auf die Grundeigenschaften kennen gelernt haben. Die Verzweigung der Kohlenstoffkette, auch die mehrfache, führt nicht zu narkotisch wirksamen Verbindungen. Aus dem betäubend wirkenden

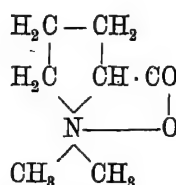
Amylen,  $\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_2 \diagup \text{C} \\ \text{C}_2\text{H}_5 \end{array}$ , wird die narkotisch unwirksame Dimethyläthyl-essigsäure,  $\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_2 \diagup \text{C} \cdot \text{COOH} \\ \text{C}_2\text{H}_5 \end{array}$ . Ebenso ist der Eintritt einer Alkohol- oder

Aldehydgruppe nach dieser Richtung erfolglos. Alkohol- und Aldehydsäuren sind nicht wirksamer als einfache Säuren. Dagegen schwächt die Angliederung von Chlor- und Bromatomen an den Kohlenwasserstoffrest den physiologisch negativierenden Charakter des Karboxyls ab. Chlorierte und bromierte Säuren sind in der Regel wirksamer als halogenfreie, so hat Trichloressigsäure,  $\text{CCl}_3 \cdot \text{COOH}$ , narkotische Wirkung.

Wie Säuren mit freiem Karboxyl verhalten sich diejenigen, bei welchen dasselbe durch innere Bindung mit einer basischen Gruppe abgesättigt ist. Die Betaine sind physiologisch wirkungslos, z. B. Betain (im engeren Sinne),  $\begin{array}{c} (\text{CH}_2)_3\text{N} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CO} \\ | \\ \text{O} \end{array}$ , Trigonellin, das Betain der Nikotinsäure,



, Stachydrin, das Dimethylbetain der  $\alpha$ -Pyrrolidinkarbonsäure,



Der Eintritt mehrerer Karboxyle schwächt die Wirksamkeit nicht stärker ab als der eines einzigen. In der aliphatischen Reihe nimmt das

erste Glied, die Oxalsäure,  $\begin{array}{c} \text{COOH} \\ | \\ \text{COOH} \end{array}$ , insofern eine Sonderstellung ein, als es eine hohe Giftigkeit hat, die jedoch mit besonderen, nämlich ihren

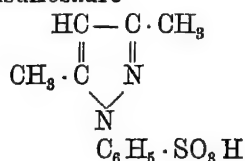
kalziumfällenden Eigenschaften zusammenhängt. Malonsäure,  $\begin{array}{c} \text{COOH} \\ | \\ \text{CH}_2 \\ | \\ \text{COOH} \end{array}$  ;

und die folgenden Glieder verhalten sich nicht wesentlich anders als die

einbasischen Säuren. In der aromatischen Reihe stehen die Dikarbonsäuren nicht hinter den Monokarbonsäuren zurück.

Den gleichen Effekt wie die Einführung einer freien Karboxylgruppe hat die eines Schwefelsäurerestes. Die Wirkung des Stammkörpers wird bedeutend abgeschwächt, bis aufgehoben. Äthylsulfosäure,  $C_2H_5 \cdot SO_2 \cdot OH$ , ist indifferent. Phenylsulfosäure,  $C_6H_5 \cdot SO_2 \cdot OH$ , bewirkt nur geringe Steigerung der Reflexerregbarkeit. Sulfanilsäure  $C_6H_4 \begin{smallmatrix} \text{NH}_2 \\ \text{SO}_2 \cdot OH \end{smallmatrix}$ , steht in ihrer Giftigkeit weit hinter dem Anilin zurück.

N-Phenyldimethylpyrazolsulfosäure



hat beim Kaninchen selbst bei intravenöser Zufuhr von 5 bis 6 g keine merkbare Wirkung, während N-Phenyldimethylpyrazol sehr giftig ist.

Bei Hydroxylverbindungen ist chemisch zu unterscheiden, ob der Säurerest sich an Kohlenstoff oder an Sauerstoff anlagert. Im ersteren Fall hat man es mit einer Sulfosäure, im letzteren mit einer Ätherschwefelsäure zu tun. Pharmakodynamisch besteht kein Unterschied zwischen beiden. Beiden ist ein namhaftes quantitatives Zurückstehen hinter dem Stammkörper gemein. Phenolätherschwefelsäure,  $C_6H_5 \cdot O \cdot SO_2 \cdot OH$ , ist ebenso ungiftig wie Phenolsulfosäure,  $C_6H_4 \begin{smallmatrix} OH \\ SO_2 \cdot OH \end{smallmatrix}$ . Erstere kann beim Hund selbst in Gaben von 2 g des Natronsalzes auf das Körperkilo intravenös beigebracht werden, ohne Störungen herbeizuführen, und beim Menschen äußern selbst 30 g peroral nichts anderes als Glaubersalzwirkung. Salicylsulfosäure,  $C_6H_4 \begin{smallmatrix} OH \\ SO_2 \cdot OH \end{smallmatrix}$ , ist so gut wie wirkungslos.

Ganz gleich verhalten sich die Schwefelsäurederivate der Kresole, Naphthole usw. Kresolschwefelsäure, Naphtholsulfosäure sind wirkungslos. Dinitronaphthol (Martiusgelb) ist ein ziemlich giftiger Körper. Die entsprechende Sulfosäure (Naphtholgelb S) ist ganz unschädlich. Ebenso ist das eine Sulfogruppe enthaltende Roccellinrot ungiftig. Auch in der heterozyklischen Reihe gibt es viele Beispiele hierfür. Morphinschwefelsäure hat im Gegensatz zum Morphin kein narkotisches Vermögen und zeigt die dem Chinolinkern innewohnende Krampfwirkung nur in sehr großen Gaben. Schon in der Einleitung haben wir gesehen, daß basische Farbstoffe die graue Hirnsubstanz und die Nervensubstanz färben. Werden ihnen Sulfogruppen angegliedert, so verlieren sie diese Eigenschaft.

Beiläufig gesagt, entgiftet der Organismus viele Stoffe durch Angliederung eines Schwefelsäurerestes. So führt er Phenole in Ätherschwefelsäuren über.

Der Eintritt einer Schwefelsäuregruppe bedingt eine Zunahme der Wasserlöslichkeit der Stammkörper. Von diesem Umstand hat man vielfach praktischen Gebrauch gemacht zur Herstellung wasserlöslicher Produkte. Doch sind sie alle weniger wirksam als die Ursprungskörper.

Die abschwächende Wirkung der Säuregruppen ist eine Funktion des freien Hydroxyls bzw. der Gegenwart des abdissoziierten Wasserstoffs. Wird das Hydroxyl durch einen Alkohol- oder Ammoniakrest verschlossen, so kommen die Grundeigenschaften der Verbindung wieder zum Vorschein. Beide Teile, der Säure- und Alkohol- resp. Ammoniakanteil, behalten ihre dynamischen Eigenschaften bei. Das läßt sich freilich aus dem Verhalten der aliphatischen Ester zumeist nicht ohne weiteres entnehmen, da beide Teile mit gleichen Eigenschaften begabt sind. Fettsäureester wirken narkotisch, wie Alkohole und Äther. Doch läßt es sich deutlich dort nachweisen, wo der eine oder andere Teil mit charakteristischen Eigenschaften ausgestattet ist.

Beiläufig bemerkt, entspricht das dynamische Verhalten der Ester ihrer chemischen Struktur. Sie stellen eine Verkettung zweier Alkyle

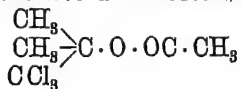
mittels eines Sauerstoffatoms 
$$\text{H}_3\text{C}-\overset{\text{O}}{\underset{\parallel}{\text{C}}}-\text{O}-\text{CH}_3$$
 dar, stehen also den

Äthern nahe. Zum Unterschied von ihnen trägt aber das eine Kohlenstoffatom noch ein zweites Sauerstoffatom, ein Umstand, auf dem der leichtere Zerfall der Ester (Verseifung) beruht.

Wie bei den Alkoholen, Äthern und den sauerstofffreien Kohlenwasserstoffen nimmt die Wirkungskraft mit der Länge der Kohlenstoffkette zu, und zwar sowohl derjenigen des Säure- wie des Alkoholrestes. Ebenso sind verzweigte Ketten wirksamer als gerade.

Ester mehrbasischer Säuren wirken wie die einbasischer. Oxalsäureäthylester wirkt wie Essigsäureäthylester.

Bringen wir die Wirksamkeit der Ester mit der der entsprechenden Alkohole in Vergleich, so ergibt sich zumeist eine Minderwertigkeit zuungunsten der ersteren. Die aliphatischen Ester haben ein geringeres Betäubungsvermögen als die entsprechenden Alkohole. Essigsäurephenylester,  $\text{C}_6\text{H}_5 \cdot \text{O} \cdot \text{OC} \cdot \text{CH}_3$ , wirkt motorisch schwächer als Phenol. Hieraus ergibt sich die Regel, daß die Angliederung eines Säurerestes zumeist einen abschwächenden Einfluß auf den alkoholischen Teil hat. Ganz besonders deutlich läßt sich das bei Alkoholen mit ausgeprägter Wirksamkeit nachweisen. So betäubt Trichlortertiärbutyllessigsäureester



weniger stark als Trichlortertiärbutylalkohol.

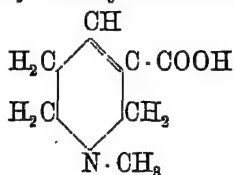
In anderen Fällen ist der abschwächende Einfluß nur gering oder kaum wahrnehmbar. So steht antipyretisch die Acetylsalizylsäure, der

Essigsäureester der Salizylsäure,  $\text{C}_6\text{H}_4 \begin{matrix} \text{O} \cdot \text{OC} \cdot \text{CH}_3 & (1) \\ \text{COOH} & (2) \end{matrix}$ , nicht hinter der Salizylsäure zurück. Der Grund dieses unterschiedlichen Verhaltens liegt in dem verschiedenen Grade der Abspaltbarkeit des Säurerestes. Je leichter er im Organismus abgespalten wird, um so geringer ist seine abschwächende Wirkung. Dort wo im Organismus die Abspaltung noch nicht stattgefunden hat, ist eine Abschwächung wahrnehmbar. Auf die Magenschleimhaut wirkt Acetylsalizylsäure bedeutend schwächer ein als Salizylsäure. Dasselbe gilt für Salizylsäurephenolester,  $\text{OH} \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{COO} \cdot \text{C}_6\text{H}_5$ .<sup>1</sup> Die Abspaltung erfolgt erst im Darm.

Es mag bemerkt werden, daß die Acidylisierung eines phenolischen Hydroxyls die Wirksamkeit weniger stark herabsetzt als die Alkylierung. Essigsäurephenylester,  $\text{C}_6\text{H}_5 \cdot \text{O} \cdot \text{OC} \cdot \text{CH}_3$ , wirkt toxischer als Anisol,  $\text{C}_6\text{H}_5 \cdot \text{O} \cdot \text{CH}_3$ . Die Abspaltung der Säuregruppe erfolgt eben leichter im Organismus als die des Alkyls, d. h. das Phenol wird leichter aus seiner Acylverbindung regeneriert als aus dem Äther.

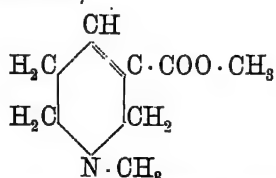
Die Tatsache, daß in der Esterbindung der Alkoholteil seine Eigenwirkung beibehält, gibt sich mit aller Deutlichkeit dort kund, wo Alkohole dynamisch besonders charakterisiert sind, z. B. bei Estern ungesättigter Alkohole. Dieselben zeigen die den Alkoholen eigentümliche delatäre Wirkung auf die Respiration. Wir können also allgemein sagen, daß die Alkohole ihre Eigenwirkung auf die Ester übertragen.

Besitzen ihrerseits die Säuren elektive Eigenschaften, so gehen auch diese auf die Ester über. So wirken die Ester der Eruka- und Ölsäure hämolytisch wie die freien Säuren resp. ihre Natronsalze. Die Salpetrigsäure- und Salpetersäureester haben blutgefäß-erweiternde Eigenschaften, wie salpetrigsaures oder salpetersaures Natron, nur in abgeschwächtem Grade. Methylcyanid (Cyanwasserstoffsäuremethylester),  $\text{CH}_3 \cdot \text{CN}$ , wirkt wie Cyanwasserstoffsäure usw. Auch bei den aromatischen Säuren ist das zu beobachten. Salizylsäuremethylester wirkt wie Salizylsäure, nur schwächer. Der gegenüber der aromatischen Säure dynamisch wenig ausgesprochene Methylrest spielt keine namhafte Rolle, er wirkt nur als Verschuß. Ein sehr prägnantes Beispiel liefert das Arekaidin, die N-Methyltetrahydronikotinsäure,



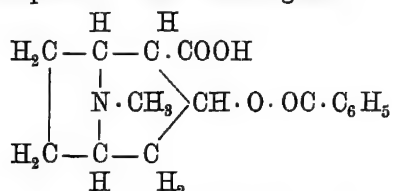
1) Den Umstand, daß Ester erst im Darm gespalten werden, hat man dazu verwendet, Phenolkörper, die man erst im Darm wirken lassen will, als Ester einzugeben. Dadurch wird die Magenschleimhaut geschont. Dieses Prinzip, das zuerst am Salol (Salizylsäurephenolester) in die Praxis umgesetzt wurde, wird als Salolprinzip bezeichnet.

Dieselbe ist als freie Säure physiologisch wirkungslos, während ihr Methylester, das Arekolin,

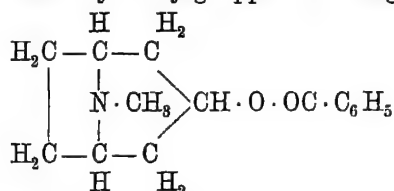


ausgesprochene parasymphomimetische Eigenschaften<sup>1</sup> hat. Ganz gleich verhält sich der Äthylester.

Als fernerer Beispiel sei das Kokain genannt. Benzoylkonin,



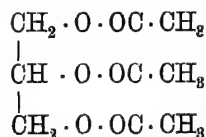
hat das Anästhesierungsvermögen des Kokains nicht. Erst durch Veresterung der Karboxylgruppe kommt es zum Vorschein. Dabei ist es gleichgültig, durch welchen Alkoholrest die Veresterung geschieht. Daß die Alkylgruppe als solche keine prinzipielle Rolle spielt, sondern nur durch Verschluß der Karboxylgruppe wirkt, geht aus dem Umstande hervor, daß auch das die Karboxymethylgruppe nicht tragende Benzoyltropin,



Anästhesierungsvermögen hat.

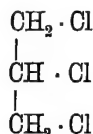
Durch die Veresterung erhalten die Säuren den durch den Eintritt der Säuregruppe verloren gegangenen physiologischen Grundcharakter wieder.

Im Gegensatz zu dem Gesagten hat mitunter die Angliederung eines Säureradikals an ein Hydroxyl einen fördernden Einfluß auf den alkoholischen bzw. phenolischen Teil. So gewinnen mehrwertige aliphatische Alkohole durch Acidifizierung Narkosewirkung, z. B. Glycerin-essigsäureester,



1) Über die parasymphomimetischen Eigenschaften siehe bei den Zyklylalkylaminen.

Hier hebt der Säurerest den hemmenden Einfluß der multiplen Hydroxyle auf, wie das bei den Polyäthern der Fall ist. In die gleiche Kategorie gehören chlorierte Kohlenwasserstoffe, wie das schon erwähnte Epichlorhydrin,



Sie sind als Ester der Chlorwasserstoffsäure aufzufassen.

Eine fördernde Wirkung hat die Acidylisierung auch auf Morphin — Acetyl- und Diacetyl- sowie Benzoylmorphin wirken bedeutend stärker als Morphin —, ebenso auf Cholin, Acetylcholin wirkt stärker als Cholin. Aconitin und Lupinin übertreffen die entsprechenden acetyl-freien Verbindungen. Hier können wir annehmen, daß das Hydroxyl keine entscheidende dynamische Rolle spielt resp. der Wirksamkeits-entfaltung hindernd im Wege steht, derart daß die Verbindung erst nach seiner Verdeckung ihre Wirksamkeit voll entfalten kann. Freilich muß zugegeben werden, daß der Acylrest auch einen aktiven Anteil hat, da die Verdeckung mit einem Alkoholrest nicht den gleichen Effekt hat. Acyle werden aber, wie wir gesehen haben, leichter abgespalten als Alkyle.

Der fördernde Einfluß der Säurereste kann unter Umständen so erklärt werden, daß durch sie die Hydroxylgruppen vor dem Angriff geschützt werden und dadurch das betreffende Molekül länger erhalten bleibt.

Bei manchen Körpern erleben wir, daß erst die Angliederung eines Säurerestes ihnen ihre elektive Wirksamkeit verleiht. So hat Ekgonin keine lokalanästhesierenden Eigenschaften, wohl aber sein Benzoylester, das Kokain. Tropin hat keine Wirkung auf das parasympathische Nervensystem, wohl aber sein Tropasäureester, das Atropin. Hier liegen die Verhältnisse so, daß der Säureanteil Träger der elektiven Wirksamkeit ist. Mit dem Benzoylrest wird diese Komponente in die Ekgoninverbindung hineingebracht, ebenso im Falle des Atropins mit dem Tropasäurerest. Die Verhältnisse liegen also so wie bei dem schon erwähnten Ester der Öl- bzw. Eruksäure. Die hämolytischen Eigenschaften derselben stammen von ihrem Säureanteil.

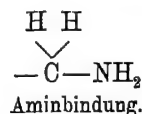
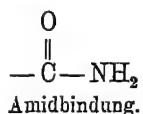
Bei Verschuß der Karboxylgruppe durch einen Ammoniakrest (Säureamidbildung) machen sich ähnliche Verhältnisse geltend wie bei der Angliederung eines Hydroxylkörpers. Die Amidgruppe wirkt zunächst auch als bloßer Verschuß. Daneben behält aber auch sie im Gegensatz zu ihrem Verhalten bei den Aminen ihre eigenen dynamischen Eigenschaften bei. Handelt es sich um eine aliphatische Säure, so hängt die Wirksamkeit davon ab, ob der Säurerest den Ammoniakrest dyna-



misch übertrifft oder umgekehrt, ob der Ammoniakrest dem Säurerest überlegen ist. Da hier beide einander antagonistisch wirken, kommt der Gegensatz scharf zum Ausdruck. Der Endeffekt stellt die algebraische Summe beider Teile dar. Die Amide der niederen Fettsäuren haben nur schwaches Betäubungsvermögen, dafür aber Krampfwirkung. Hier übertrifft die Ammoniak- die Säurekomponente. In dem Maße wie die Kohlenstoffkette an Länge zunimmt, wächst die narkotische Komponente, und die motorische Kraft des Ammoniakrestes geht im gleichen Verhältnis zurück. Valeriansäureamid wirkt schon beruhigend und narkotisch. Auch durch Verzweigung der Kette läßt sich die narkotische Kraft auf Kosten der Krampfwirkung steigern.

Wird nun die Ammoniakkomponente durch Alkylierung betont, so rückt die Ammoniakwirkung wieder in den Vordergrund. Valeriansäuremethyramid und noch mehr Valeriansäuredimethyramid,  $C_4H_9 \cdot CO \cdot N(CH_3)_2$ , erzeugen Krämpfe.

Es ist von Interesse, auf den Gegensatz des Einflusses der aliphatischen Radikale bei den Säureamiden und den Aminen aufmerksam zu machen. Bei letzteren nimmt mit wachsender Länge der Kohlenstoffkette die Ammoniakwirkung zu, bei ersteren ab. Der Unterschied beruht auf der ungleichen Beständigkeit beider Bindungsarten. Die Säureamide spalten den Ammoniakrest leicht, die Amine schwer ab. Die leichte Abspaltbarkeit ist eine Funktion der Gegenwart des Sauerstoffs.



Auch bei anderen Verbindungen macht sich die Ammoniakwirkung um so mehr geltend, je leichter Ammoniak abspaltbar ist. Karbaminsäure,  $\text{NH}_2 \cdot \text{COOH}$ , hat starke Krampfwirkung, sie zerfällt sehr leicht. Die Urethane (Karbaminsäurealkylester),  $\text{NH}_2 \cdot \text{COO} \cdot \text{R}$ , welche beständiger sind, haben dagegen Narkosevermögen. Eine leichte Ammoniakwirkung macht sich immerhin geltend, insofern sie die motorischen Zentren des verlängerten Marks nicht so stark lähmen als die amidfreien Ester. Der Blutdruck bleibt auf höherem Niveau.

Die sehr beständigen Aminosäuren haben keine Krampfwirkung.

Zu bemerken ist, daß wie bei den Estern, so auch bei den Amidn der basische Teil durch die Angliederung des Säureradikals geschwächt ist. Säureamide wirken viel schwächer als Ammoniak. Das gilt auch für die niedersten Glieder der Reihe, bei denen der kohlenstoffhaltige Radikal gegenüber dem Ammoniakrest nur wenig Präponderanz haben kann. Die Säurereste schwächen die Ammoniakwirkung mehr als Alkyle, die Säureamide stehen als Krampfgifte hinter den Aminen zurück.

Die dynamische Schwächung durch Säuregruppen läßt sich, so wie am Ammoniak, auch an seinen Derivaten nachweisen. Acetanilid steht hinter Anilin zurück, Acetylnaphthylamin hinter Naphthylamin, Acetylhydrazin hinter Hydrazin usw.

Treten aromatische Säuren mit Ammoniak zusammen, so macht sich nicht die Wirksamkeit des Säurerestes geltend, sondern es kommen aliphatische Eigenschaften zum Vorschein. Aromatische Säureamide wirken durchweg narkotisch. Dynamisch sind sie somit als Karbonsäuren zu betrachten, die mit einem aromatischen Kern substituiert sind. Die Verhältnisse liegen demnach ähnlich wie bei den aromatischen Alkoholen, Aldehyden und Ketonen. Die aromatischen Säureamide verhalten sich also wie höhere aliphatische Säureamide. Der Ring hat die gleiche Wirkung wie eine offene Kohlenstoffkette. Die Ammoniakwirkung kommt nicht zur Geltung. Sie tritt erst nach Alkylierung der Amino-Gruppe auf.

Die Regel, wonach die Angliederung einer Acylgruppe an Ammoniakreste eine Abschwächung der Wirksamkeit nach sich zieht, erleidet am Thioharnstoff eine Ausnahme. Acetylthioharnstoff,  $\text{NH}_2 \cdot \text{CS} \cdot \text{NH} \cdot \text{CO} \cdot \text{CH}_3$ , ist giftiger als Thioharnstoff. Hierzu ist jedoch zu bemerken, daß Thioharnstoff, der an und für sich schon unbeständig ist — worauf eben seine Giftigkeit beruht —, durch den Eintritt einer im Organismus leicht abspaltbaren Acetylgruppe noch unbeständiger wird, folglich auch giftiger. Der Thioharnstoff ist somit weder mit dem Harnstoff noch mit den übrigen Aminen vergleichbar.

Wird an Stelle eines Ammoniakrestes ein Harnstoffmolekül,  $\text{H}_2\text{N} \cdot \text{CO} \cdot \text{NH}_2$ , in ein Karboxyl eingeführt, so nimmt die narkotische Kraft zu und die Ammoniakwirkung bleibt aus, wie ja Harnstoff als solcher von letzterer frei ist. Die Ureide übertreffen an narkotischem Vermögen beträchtlich die homologen Amide. Das beruht auf der großen Beständigkeit und Nichtangreifbarkeit des Harnstoffs im Organismus. Er wirkt auf den Säurerest als bloßer Verschuß.

Durch Schließen der Kette zu einem Ringsystem wird die narkotische Kraft vermindert. Die Hydantoine,  $\begin{array}{c} \text{H}_2\text{C} - \text{NH} \\ | \quad \quad \quad \backslash \\ \text{OC} - \text{NH} \end{array} \text{CO}$ , sind schwächere

Narkotika als die Ureide. Das ist wohl auf die zyklische Komponente zurückzuführen. Doch ist diese wegen der Unbeständigkeit des Ringsystems nicht sehr ausgesprochen. Die Ureide der zweibasischen Säuren verhalten sich gleich wie die der einbasischen. Trotz des Vorhandenseins eines Ringsystems kommen motorische Eigenschaften nicht zur Geltung. Sie zerfallen eben leicht.

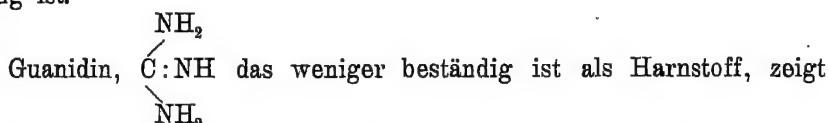
Der Harnstoff hat, wie eben bemerkt, trotz seines Stickstoffgehaltes keine Ammoniakwirkung. Auch Angliederung von Alkylresten wenigstens

an die eine der beiden Aminogruppen vermag nicht, eine solche offenbar zu machen. Äthylharnstoff ist frei von Krampfwirkung. Auch ungesättigte Gruppen sind einflußlos. Wohl scheint aber die Alkylierung beider Aminogruppen Krampfeigenschaften auszulösen.

Von besonderem Interesse ist, daß unter dem Einfluß der Angliederung verzweigter Ketten an das Harnstoffmolekül aliphatische Eigenschaften zum Vorschein kommen. So wirkt tertiärer Butylharnstoff,



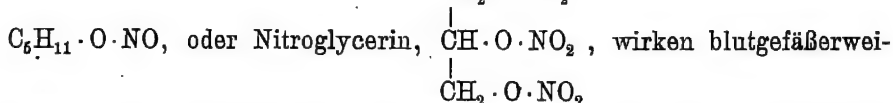
Äthylgruppen nimmt die Betäubungskraft noch mehr zu. Es ist hieraus zu entnehmen, daß die Harnstoffgruppe auch in dieser Form sehr beständig ist.



Krampfwirkung. Durch Alkylierung der Aminogruppen nimmt sie zu.

Es ist weiter oben angeführt worden, daß Urethane (Karbaminsäureester),  $\text{H}_2\text{N} \cdot \text{CO} \cdot \text{O} \cdot \text{R}$ , Betäubungsvermögen haben. Dieses nimmt mit steigendem Molekulargewicht des Alkoholanteils zu. Wird die Aminogruppe alkyliert, so nimmt es ab. Das entspricht dem Verhalten der Säureamide. Bei Arylierung derselben, wodurch Verbindungen entstehen, die man auch als Anilinderivate auffassen kann, treten aromatische Eigenschaften auf, nämlich antipyretisches und antineuralgisches Vermögen.

Die Nitro- und Nitrosogruppe verleihen den Kohlenwasserstoffen, denen sie angegliedert werden, charakteristische Eigenschaften. Diese sind verschieden, je nachdem die Gruppen sich an Sauerstoff oder an Kohlenstoff anlagern. Beide Bindungsarten führen zu chemisch verschiedenen Substanzarten, erstere zu Estern der salpetrigen und Salpetersäure, letztere zu Nitrokörpern. Die Ester der salpetrigen und Salpetersäure, wie Äthyl-, Butyl-, Amylnitrit,  $\text{C}_2\text{H}_5 \cdot \text{O} \cdot \text{NO}$ ,  $\text{C}_4\text{H}_7 \cdot \text{O} \cdot \text{NO}$ ,  $\text{CH}_2\text{O} \cdot \text{NO}_2$ ,



ternd. Den Nitrokörpern, wie Nitromethan,  $\text{CH}_3 \cdot \text{NO}_2$ , Nitrobenzol,  $\text{C}_6\text{H}_5 \cdot \text{NO}_2$ , Pikrinsäure (Trinitrophenol),  $\text{C}_6\text{H}_2(\text{NO}_2)_3 \cdot \text{OH}$ , geht diese Eigenschaft ab, dafür wirken sie stärker auf das Zentralnervensystem ein und zersetzen die roten Blutkörperchen, indem sie den Blutfarbstoff in Methämoglobin umwandeln.

Die erweiternde Wirkung auf die Blutgefäße wohnt auch den salpetrigsauren und salpetersauren Salzen (z. B. Natron) inne, es handelt

sich somit um eine Eigenschaft, die bei den betreffenden Estern dem Säureanteil zukommt. Die Wirksamkeit der Salze steht jedoch hinter der der Ester zurück. Damit ist gesagt, daß durch die Esterifizierung die Wirkungskraft an Intensität gewonnen hat. Ähnliches sehen wir auch bei der Rhodanwasserstoffsäure,  $\text{CN} \cdot \text{SH}$ , deren Wirksamkeit hinter der ihrer Ester zurücksteht.

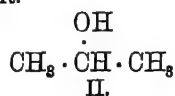
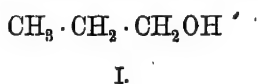
Der Eintritt von neutralem Schwefel setzt die Wirksamkeit der Kohlenwasserstoffe herab. Sulfocyanide,  $\text{CN} \cdot \text{S} \cdot \text{R}$ , sind weit weniger giftig als Cyanide.

Chemisch dem Sauerstoff nahestehend vermag der Schwefel ihn physiologisch nicht zu vertreten. Schwefeldiäthyl,  $\text{S}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$ , ist physiologisch indifferent, während seine homologe Sauerstoffverbindung, der Äthyläther, mit hochgradigen narkotischen Eigenschaften begabt ist. Bei den Cyansäureestern,  $\text{CN} \cdot \text{O} \cdot \text{R}$ , ist der Unterschied geringer. Sulfocyansäureester wirken qualitativ wie Cyansäureester, stehen ihnen aber quantitativ nach.

Sulfone,  $\text{SO}_2\text{R}_2$ , sind als solche physiologisch unwirksam. Das dürfte auf der starken Negativität der Sulfogruppe,  $\text{SO}_2$ , beruhen. Dagegen treten starke hypnotische Eigenschaften bei den Verbindungen der Sulfonalgruppe  $\begin{matrix} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{matrix} > \text{C} < \begin{matrix} \text{SO}_2 \cdot \text{C}_2\text{H}_5 \\ \text{SO}_2 \cdot \text{C}_2\text{H}_5 \end{matrix}$  auf. Sie beruhen jedoch nicht auf der Gegenwart des Schwefels, sondern auf der Gruppierung von Alkylradikalen um ein zentrales Kohlenstoffatom herum. In dieser Körperklasse sehen wir in sehr ausgesprochener Weise den günstigen Einfluß der Äthylgruppen auf das Narkosevermögen sich geltend machen. Mit der Zahl der angegliederten Äthylgruppen nimmt dasselbe zu. Es ist nur sehr gering bei dem nur Methylgruppen enthaltenden Dimethylsulfondimethylmethan,  $\begin{matrix} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{matrix} > \text{C} < \begin{matrix} \text{SO}_2 \cdot \text{CH}_3 \\ \text{SO}_2 \cdot \text{CH}_3 \end{matrix}$ , größer beim Diäthylsulfondimethylmethan,  $\begin{matrix} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{matrix} > \text{C} < \begin{matrix} \text{SO}_2 \cdot \text{C}_2\text{H}_5 \\ \text{SO}_2 \cdot \text{C}_2\text{H}_5 \end{matrix}$  und noch größer bei der dreifach und vierfach äthylierten Verbindung.

Einen namhaften Einfluß auf den Grad der Wirksamkeit hat die räumliche Anordnung der Substituenten im Molekül und die daraus sich ergebende Isomerie. Isomere Verbindungen zeigen meist einen quantitativen Unterschied unter sich, der jedoch von Fall zu Fall sehr verschieden ist.

Betrachten wir zunächst die Orts- und Stellungsisomeren, so wäre zu erwähnen, daß bei aliphatischen Verbindungen dynamisch ein Gradunterschied zwischen den primären (I) und sekundären Alkoholen (II) besteht, der zuungunsten der ersteren ausfällt.



Äthylenchlorid (III) betäubt weniger stark als Äthylidenchlorid (IV)



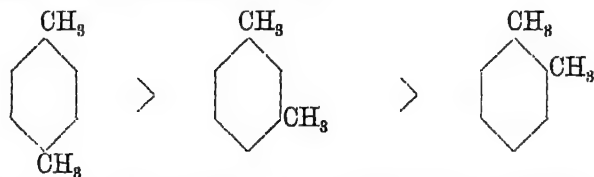
Äthylenglykol (V) betäubt nicht, Äthylidenglykol (VI) dagegen in namhafter Weise.



Letzteres ist als Hydrat des Aldehydes aufzufassen.

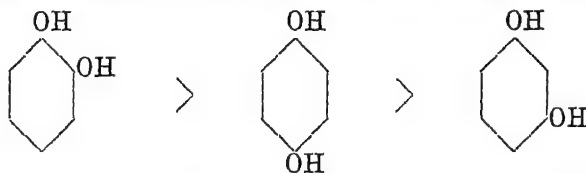
$\alpha$ -Oxybuttersäure,  $\text{CH}_3 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}(\text{OH}) \cdot \text{COOH}$ , ist giftiger als  $\alpha$ -Oxyisobuttersäure,  $\text{CH}_3 > \text{CH}(\text{OH}) \cdot \text{COOH}$ , und diese giftiger als  $\beta$ -Oxybuttersäure,  $\text{CH}_3 \cdot \text{CH}(\text{OH}) \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{COOH}$ .

Bei aromatischen Substanzen finden wir meist einen erheblichen Unterschied zwischen Ortho-, Meta- und Paraverbindungen. Bei einer Anzahl von Benzolderivaten nimmt die Giftigkeit in der Reihenfolge Para—Meta—Ortho ab, so bei Xylol



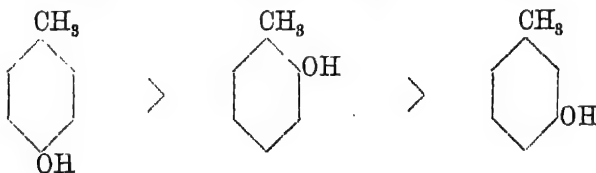
Chlorphenol, Nitrophenol, Nitrotoluol, Nitroanilin, Toluidin, Chlor- und Bromtoluol, Nitrobenzol.

Bei einer anderen Gruppe von Benzolderivaten verläuft die Giftigkeitsabnahme in der Reihenfolge Ortho—Para—Meta, so bei Dioxybenzol

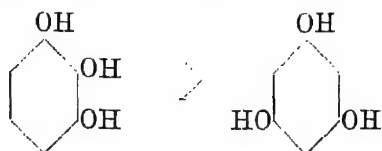


Phenylendiamin,  $\text{C}_6\text{H}_4 \begin{smallmatrix} \text{NH}_2 \\ \text{NH}_2 \end{smallmatrix}$ , Oxybenzoesäure,  $\text{C}_6\text{H}_4 \begin{smallmatrix} \text{OH} \\ \text{COOH} \end{smallmatrix}$ , Amino-  
benzoesäure, Nitrobenzaldehyd.

In einer dritten Gruppe erfolgt die Abnahme in der Reihenfolge Para—Ortho—Meta. Hier sind die Kresole zu nennen

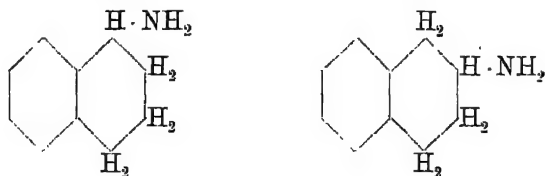


Unter den Trioxybenzolen ist eine beträchtliche Abnahme zu konstatieren vom Pyrogallol zum Phloroglucin

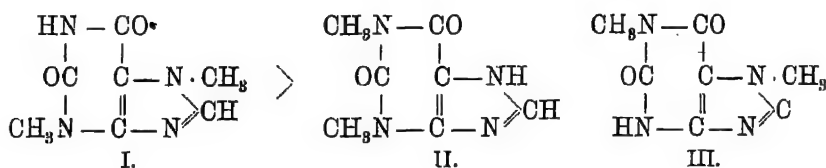


Das verschiedenartige Verhalten der Stellungsisomeren dürfte auf Differenzen in der chemischen Angreifbarkeit beruhen, wozu sich vielleicht Abweichungen in physikalischer und physiko-chemischer Hinsicht gesellen. Es wäre interessant, hierüber systematische Untersuchungen anzustellen.

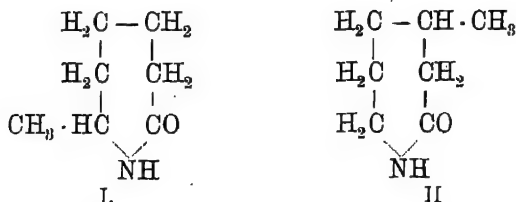
Ein dynamischer Unterschied ist auch zwischen dem Tetrahydro- $\alpha$ - und Tetrahydro- $\beta$ -Naphthylamin zu beobachten



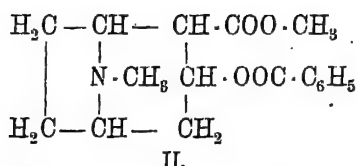
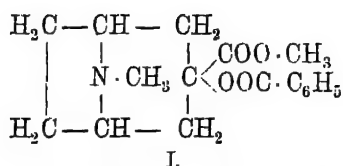
In der Gruppe der Purinkörper finden wir einen Unterschied zwischen den drei Dimethylxanthinen. Die diuretische Wirkung nimmt ab in der Reihenfolge Theobromin (3-, 7-Dimethylxanthin) (I), Theophyllin (1-, 3-Dimethylxanthin) (II), Paraxanthin (1-, 7-Dimethylxanthin) (III)



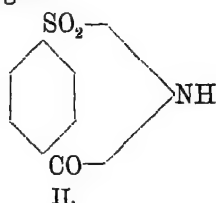
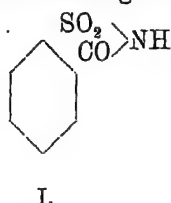
Beim Methylhexanonisoxim besteht ein Unterschied zwischen dem  $\alpha$ - (I) und  $\beta$ -Methylprodukt (II)



Endlich wäre zu nennen, daß  $\alpha$ -Kokain (I) im Gegensatz zum gewöhnlichen ( $\beta$ )-Kokain (II) keine lokalanästhesierenden Eigenschaften hat.

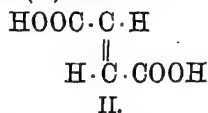
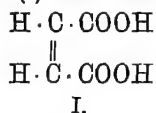


Auch in ihrer Wirkung auf den Geschmack können Ortsisomere untereinander differieren. o-Benzoesäuresulfimid (Saccharin) (I) hat sehr starke Süßkraft (550 mal stärker als Zucker), p-Benzoesäuresulfimid (II) ist nach dieser Richtung völlig wirkungslos



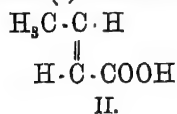
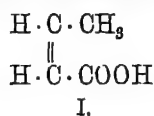
Namhafte dynamische Unterschiede werden durch die Strukturisomerie (Tautomerie) bedingt. Die Nitrile, die dadurch charakterisiert sind, daß der Stickstoff endständig und das Alkyl an den Kohlenstoff gebunden ist,  $\text{R}-\text{C}\equiv\text{N}$ , sind weit weniger giftig, als die Isonitrile, in denen das Stickstoffatom die Verbindung zwischen dem Alkyl und dem Kohlenstoff vermittelt,  $\text{C}\equiv\text{N}-\text{R}$  (bzw.  $\text{C}=\text{N}-\text{R}$ ). Qualitativ kommen sie einander gleich. Zwischen Cyansäure,  $\text{HO}\cdot\text{CN}$ , und Isocyansäure  $\text{O}\cdot\text{CN}\cdot\text{H}$ , besteht hingegen kein namhafter Unterschied. Sie wirken beide gleich stark.

Erhebliche Unterschiede bedingt die Stereoisomerie. Diese, auf einer verschiedenen Anordnung der Atome bzw. Atomgruppen im Raum beruhende Isomerie kann einmal ihren Grund in einer doppelten Bindung haben (geometrische Isomerie). Das einfachste Beispiel dieser Art stellen die Maleinsäure (I) und die Fumarsäure (II) dar.



Die Maleinsäure ist für höhere Tiere giftig, die Fumarsäure nicht. Erstere ist sehr labil, letztere nicht. Jene läßt sich durch bloßes Kochen in Fumarsäure umlagern. Es ist eine allgemeine Erscheinung, daß die labile Form einer Verbindung wirksamer ist als die stabile.

Ebenso sind die beiden (Cis- und Trans-) Formen des Citrals verschieden stark wirksam. Desgleichen die  $\alpha$ - und  $\beta$ -Cyclogeraniumsäure. Ob ein Unterschied zwischen der Krotonsäure (I) und der Isokrotonsäure (II)



besteht, scheint nicht untersucht worden zu sein. Ebensovienig, ob sich die der Ölsäure,  $C_{18}H_{34}O_2$ , geometrisch isomere Ellaidinsäure von jener unterscheidet. Die Untersuchung wäre mit Rücksicht auf die der Ölsäure zukommenden hämolytischen Eigenschaften von besonderem Interesse. Weiterhin ist nicht untersucht, ob sich die Erukasäure,  $C_{22}H_{42}O_2$ , von ihrer geometrischen Isomeren, der Brassidinsäure, unterscheidet.

Weitgehende Verschiedenheiten in der physiologischen Wirksamkeit kann die durch das Vorhandensein eines asymmetrischen Kohlenstoffatoms bedingte optische Isomerie verursachen. 1-Adrenalin erhöht den Blutdruck 15mal stärker als d-Adrenalin. 1-Nikotin ist doppelt so giftig als r-Nikotin. Das künstlich gewonnene d-Kokain lähmt die sensiblen Nervenendigungen rascher und vollständiger, wenngleich nicht so anhaltend als das in der Natur vorkommende l-Kokain. Atropin lähmt die parasymphatischen Nervenendigungen halb so stark, als sein optischer Antipode, das l-Hyoscinamin, und dieses 12 bis 18mal stärker als d-Hyoscinamin. Auf das Froschrückenmark wirkt Atropin weit stärker erregend als l-Hyoscinamin und d-Hyoscinamin noch stärker als Atropin. Cinchonin entfiebert rascher und stärker als Cinchonidin. Letzteres verursacht dafür häufiger Erbrechen und hat stärkere Krampfwirkung. Chinin wirkt febrifug und narkotisch, Chinidin (Conchinin) wirkt wohl febrifug, aber nicht narkotisch.

Bei intraperitonealer Injektion ist l-Weinsäure giftiger als d-Weinsäure, diese ist giftiger als die Traubensäure (die Racemform) und diese giftiger als die Mesoweinsäure. Das Verhältnis der Giftigkeit von l-Weinsäure:d-Weinsäure:Traubensäure:Mesoweinsäure ist gleich 31:14:8:6.

Endlich ist zu bemerken, daß die optische Isomerie eine Differenz auch im Geschmack veranlassen kann. d-Asparagin schmeckt süß, l-Asparagin ist geschmacklos. Desgleichen schmeckt d-Glutaminsäure süß, die l-Modifikation nicht.

Der Umstand, daß optische Isomere physiologisch verschieden wirken, deutet darauf hin, daß ebenso, wie die Zellen der niederen Organismen, die der höheren zwischen zwei optisch isomeren Verbindungen unterscheiden können. Dabei kann die eine sterische Form stärker auf ein Organ und schwächer auf ein anderes wirken, während für die andere optische Komponente das Verhältnis umgekehrt ist. Z. B. wirkt d-Hyoscinamin stärker auf das Rückenmark des Frosches, während in bezug auf die Einwirkung auf die parasymphatischen Nervenendigungen es hinter ihm zurückbleibt.

Die Wirkung der racemischen Verbindungen ist die algebraische Summe der Wirkungen der beiden optisch aktiven Komponenten.

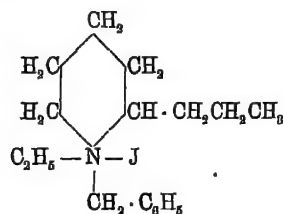
Die Tatsache, daß die optischen Komponenten dynamisch nicht gleichwertig sind, gibt sich darin kund, daß sie sich physiologisch nicht vertreten können. So erlangen zwar Mäuse durch Vorbehandlung mit



d-Suprarenin eine erhebliche Resistenz gegen die l-Komponente, dagegen gelingt es nicht, durch Gewöhnung an d-Suprarenin die Blutdruckwirkung des l-Suprarenins merklich zu schwächen.

Es mag bemerkt werden, daß in manchen Fällen der Unterschied zwischen optischen Antipoden nur gering oder sogar Null ist. d- und l-Koniin zeigen keinen Unterschied.

Stereoisomerie kann auch bedingt sein durch ein asymmetrisches Stickstoffatom. So gibt es zwei optisch aktive Äthylbenzylkoniniumjodide, resp. Äthylallylkoniniumjodide



Beide Verbindungen sind chemisch dadurch charakterisiert, daß ihre Stickstoffatome mit fünf verschiedenen Radikalen verankert sind. Die respektiven beiden Isomeren unterscheiden sich physiodynamisch erheblich voneinander, die eine wirkt zirka doppelt so stark als die andere.

## II. Spezieller Teil

---

### I. Aliphatische Verbindungen

#### a) Kohlenwasserstoffe

##### α) Grenzkohlenwasserstoffe

Die gesättigten Verbindungen der Methanreihe oder Grenzkohlenwasserstoffe von der allgemeinen Formel  $C_nH_{2n+2}$ , haben eine lähmende Wirkung auf das Nervensystem, insbesondere auf die zentralen Partien desselben.

In den schwächsten Graden ihrer Wirkung erzeugen sie nach einem kurzen Stadium motorischer Erregung einen Zustand verminderter Erregbarkeit und herabgesetzter Funktionstüchtigkeit verschiedener Hirngebiete, vornehmlich eine Abschwächung der Willensäußerungen und eine Abstumpfung gegen Sinneseindrücke, während die Empfindlichkeit für Schmerzreize erhalten bleibt.

Bei stärkerer Einwirkung werden die Großhirnfunktionen, vor allem die Empfindungen und das Bewußtsein (Sensorium) immer mehr unterdrückt und zuletzt aufgehoben (Narkose). Damit Hand in Hand geht eine Einwirkung nach gleicher Richtung auf das Rückenmark und das verlängerte Mark. Die Erregbarkeit der darin gelegenen Reflexzentren nimmt ab und wird schließlich ganz aufgehoben. Demzufolge werden die durch äußere Reize bewirkten Reflexbewegungen schwächer und hören zuletzt ganz auf. Ebenso wird durch Abstumpfung der im verlängerten Mark gelegenen Ursprünge der gefäßverengernden Nerven (Vasomotorenzentrum) der Tonus der Gefäßmuskulatur herabgesetzt und der Blutdruck zum Sinken gebracht, wie auch das gleichfalls im verlängerten Mark gelegene, die Atembewegungen unterhaltende, sogen. Respirationszentrum in seiner Erregbarkeit geschwächt und schließlich gelähmt wird. Hierdurch werden die Respirationsbewegungen verlangsamt und vermindert und schließlich zum Stillstande gebracht (Asphyxie).

Parallel mit der Einwirkung auf das Zentralnervensystem macht sich eine allerdings nur schwache lähmende Wirkung auf die excitomo-

torischen Ganglion des Herzen geltend, die sich in einer Abschwächung der Herztätigkeit kundgibt.<sup>1</sup>

Endlich wird die Erregbarkeit peripherer Nervenstämmen herabgesetzt.<sup>2</sup>

Die Wirkung der Kohlenwasserstoffe erfolgt beim Wirbeltier und beim Menschen sowohl nach Zufuhr durch die Atmungsluft — Inhalation — (bei gasförmigen und flüssigen, leicht flüchtigen Verbindungen), als nach direkter Einführung in die Blutbahn — intravaskulär oder subkutan — (bei flüssigen Verbindungen).

Zur allgemeinen Orientierung sei erwähnt, daß je nach der Dauer der Vergänglichkeit ihrer Wirkung die Substanzen eingeteilt werden in Schlaf- und Beruhigungsmittel (Hypnotika, Sedativa) und Betäubungsmittel (Narkotika, allgemeine Anästhetika). Dabei ist aber zu bemerken, daß es eine scharfe Trennung zwischen beiden Gruppen nicht gibt, da eine Substanz beiden angehören kann.

Als Betäubungsmittel eignen sich vornehmlich die leicht flüchtigen Substanzen, welche also leicht resorbiert, aber ihrer Flüchtigkeit wegen auch rasch, namentlich durch die Lungen, wieder ausgeschieden werden.

Die Wirksamkeit der Kohlenwasserstoffe richtet sich nicht allein auf das Nervensystem. Wir werden bei der Besprechung ihrer Derivate sehen, daß auch andere Elemente ergriffen werden. Jede Zelle wird in ihrer Tätigkeit geschwächt, doch macht sich naturgemäß der Einfluß in erster Linie an den empfindlicheren, den Nervenzellen, geltend. Für die einfachen Kohlenwasserstoffe ist eine Beeinflussung der nicht nervösen Elemente nicht erwiesen, wohl aber für manche ihrer Derivate, z. B. die Alkohole. Wir werden später hierauf zu sprechen kommen.

Die lähmende Wirkung der Paraffinkörper erfährt eine Steigerung mit zunehmender Länge der unverzweigten Kohlenstoffkette, bzw. mit der Zunahme des Molekulargewichtes. Diese Regel, bekannt unter der Bezeichnung des Richardsonschen Gesetzes<sup>3</sup>, gilt nicht nur für die einfachen, nicht substituierten Kohlenwasserstoffe, sondern auch für deren Derivate. In der Reihe der einfachen Paraffinkörper gilt somit das Schema:

Methan	CH <sub>4</sub>
Äthan	CH <sub>3</sub> · CH <sub>3</sub>
Propan	CH <sub>3</sub> · CH <sub>2</sub> · CH <sub>3</sub>
Butan	CH <sub>3</sub> · CH <sub>2</sub> · CH <sub>2</sub> · CH <sub>3</sub>
Pentan	CH <sub>3</sub> · CH <sub>2</sub> · CH <sub>2</sub> · CH <sub>2</sub> · CH <sub>3</sub>
Hexan	CH <sub>3</sub> · CH <sub>2</sub> · CH <sub>2</sub> · CH <sub>2</sub> · CH <sub>2</sub> · CH <sub>3</sub>
usw.	

in welchem die Richtung des Pfeiles die der Wirkungszunahme angibt.

1) M. Elfstrand, Beobachtungen über die Wirkung einiger aliphatischer Kohlenwasserstoffe, verglichen mit derjenigen des Äthers und über das Verhalten der Vagus-erregbarkeit während der Narkose, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. **43**, 435 (1900).

2) Erwiesen ist dies am Nervus vagus für Pentan, s. Anm. 1.

3) B. Richardson, On the physiological action of the organic hydrides. Med. Times and Gazette, 1871, II, 371, 401, 490.

Die Progression hält jedoch nicht lange an. Sie besteht nur bis zum Oktan. Darauf folgt eine Abnahme und schließlich ein gänzlich Aufhören der Wirksamkeit. Dieses Verhalten ist den Änderungen der physikalischen Eigenschaften in aufsteigender Reihe zuzuschreiben. Die gasförmigen und flüssigen Verbindungen mit niederem Siedepunkt werden leicht resorbiert, die höher siedenden werden es schwieriger und die bei Körpertemperatur festen Verbindungen sind gänzlich unresorbierbar.

Folgende Tabelle gibt eine Übersicht über Schmelz- und Siedepunkt der niederen Glieder der Paraffinreihe.

		Aggregatzustand	Schmelzpunkt	Siedepunkt
Methan . . . . .	$\text{CH}_4$	Gas	-184°	-164°
Äthan . . . . .	$\text{C}_2\text{H}_6$	"	-172	-84
Propan . . . . .	$\text{C}_3\text{H}_8$	"	-45	-37
n-Butan . . . . .	$\text{C}_4\text{H}_{10}$	"	—	+1
n-Pentan . . . . .	$\text{C}_5\text{H}_{12}$	Flüssigkeit	—	+37
n-Hexan . . . . .	$\text{C}_6\text{H}_{14}$	"	—	+69
n-Heptan . . . . .	$\text{C}_7\text{H}_{16}$	"	—	+98
n-Oktan . . . . .	$\text{C}_8\text{H}_{18}$	"	—	+125
n-Nonan . . . . .	$\text{C}_9\text{H}_{20}$	"	-51	+150
n-Dekan . . . . .	$\text{C}_{10}\text{H}_{22}$	"	-32	+173
n-Tetradekan . . . . .	$\text{C}_{14}\text{H}_{30}$	fester Körper	+5	+253
n-Hexadekan . . . . .	$\text{C}_{16}\text{H}_{34}$	"	+18	+288
n-Eikosan . . . . .	$\text{C}_{20}\text{H}_{42}$	"	+37	—
n-Dokosan . . . . .	$\text{C}_{22}\text{H}_{46}$	"	+44	—

Zu bemerken ist, daß mit dem flüssigen Zustand sich örtliche Reizwirkungen am Orte des Eintrittes in den Körper (Schleimhaut der oberen Luftwege, des Magendarmkanals und bei chronischer Einwirkung auch der äußeren Haut) geltend machen. Diese Wirkungen nehmen mit dem Grade der Flüchtigkeit ab und sind bei den festen Kohlenwasserstoffen gleich Null.

Das erste Glied, das Methan, hat nur schwach einschläfernde Wirkung. Beim zweiten Glied, dem Äthan, ist sie ausgesprochener, jedoch immer noch schwach, selbst wenn es in starker Konzentration eingeatmet wird. Deutlich ist sie beim Propan. Ein den Dämpfen von Pentan ausgesetzter Frosch ist nach 13 bis 18 Minuten total gelähmt und seine Atemtätigkeit eingestellt. Die Narkose hält nach dem Verbringen des Tieres in die freie Luft noch 45 bis 50 Minuten an. Die Herztätigkeit wird nicht beeinflusst.

Noch intensiver wirken Hexan und Heptan. Ein den Dämpfen von Benzin, einem der Hauptsache nach aus Hexan und Heptan bestehenden Gemisch, ausgesetzter Frosch wird in 10 Minuten total gelähmt. Beim Menschen und den höheren Wirbeltieren führt Inhalation von Benzin, sehr rasch zu tiefer Narkose, die auch das Rückenmark und das verlängerte Mark ergreifen kann und sich dann in Aufhebung der Spinal-

reflexe und dem Auftreten von Cyanose und Erstickungskrämpfen kundgibt.<sup>1</sup> Nach Verbringen in frische Luft tritt baldige Erholung ein, nur selten, namentlich bei chronischer Einwirkung zeigen sich dauernde Schädigungen des Zentralnervensystems. Auch solche des Sehnervs sind beobachtet worden.<sup>2</sup> In höheren Graden der Vergiftung erfolgt der Tod durch Erstickung. Perorale Zufuhr von Benzin hat den gleichen Effekt, nur kommen dann noch die örtlichen Reizeigenschaften zum Ausdruck. Es erfolgt Entzündung der Magen- und Darmschleimhaut. Im weiteren kommt es zu Blutungen in den Lungen und Nieren, wo das Benzin ausgeschieden wird.<sup>3</sup> Auch Hämolyse soll beobachtet worden sein. Die Reiz- und Ätzwirkung gibt sich bei anhaltender Applikation auch auf der äußeren Haut zu erkennen.<sup>4</sup>

Oktan, das im Ligroin des Handels und dem rohen Petroleum vorkommt, bewirkt in ähnlicher Weise Anästhesie. Bei innerer Zufuhr reizt es zum Erbrechen durch Wirkung auf die Magenschleimhaut.

Wie im allgemeinen Teil hervorgehoben, sind die aliphatischen Verbindungen mit verzweigter Kohlenstoffkette wirksamer als die mit geradliniger. Für die nicht substituierten Kohlenwasserstoffe sind Untersuchungen hierüber nicht angestellt worden. So ist z. B. nicht festgestellt, ob tertiäres Pentan wirksamer ist als n-Pentan. Nach den Beobachtungen an Substitutionsprodukten steht dies zu erwarten.

Die narkotischen Eigenschaften der Grenzkohlenwasserstoffe werden in der Therapie nicht verwertet. Der hauptsächlichste Grund hierfür liegt darin, daß der Gehirnnarkose diejenige der lebenswichtigen Zentren im verlängerten Mark zu rasch auf der Spur folgt. Das heißt, es werden bei noch ungenügender Aufhebung der Empfindung die Atmung und der Blutdruck schon in gefahrdrohender Weise geschädigt. Mittels Pentan

---

1) Foulerton, Poisoning by benzoline vapour, *The Lancet* (1886) II, 865. — Siemon, *Monatsh. f. Unfallheilk.* 3, 366 (1896). — E. Bürgi, Über eine Benzinvergiftung, *Korrespondenzbl. f. Schweiz. Ärzte* (1906), Nr. 11, 350. — H. Wiechereen, Über Benzinvergiftung, *Münch. med. Wochenschr.* (1909), Nr. 1. — A. Böhme und R. Köster, Klinische und experimentelle Beobachtungen über Benzinvergiftung, *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.* 81, 1 (1917). — Tierversuche: R. Weissenberg, Quantitative Versuche über die Giftigkeit von Benzin und Benzol, *Inaug.-Diss., Würzburg*, 1904. — R. Jaffé, Über Benzinvergiftung nach Sektionsergebnissen und Tierversuchen, *Münch. med. Wochenschr.* (1914), 175. — Böhme und Köster, l. c.

2) Peters, Über einen Fall von Neuritis retrobulbaris durch chronische Benzinvergiftung, *Deut. med. Wochenschr.*, 1900, Vereinsbeil., 249. — Dörner, *Deut. Zeitschr. f. Nervenheilkunde*, 1915.

3) G. Burgl, Über tödliche innere Benzinvergiftung usw., *Münch. med. Wochenschr.* (1906), 412. — Jaffé, siehe Anm. 1.

4) E. Levy, Ätzwirkung des am Verdunsten gehinderten Benzins, *München. med. Wochenschr.* (1911), Nr. 6. — A. Hörrmann, Zur Ätzwirkung des am Verdunsten verhinderten Benzins, ebenda (1911), Nr. 21. — E. Sehrwald, Verätzungen durch Benzin, *Deut. med. Wochenschr.* (1913), Nr. 7.

lassen sich z. B. Hunde und Katzen nicht vollständig betäuben, resp. bei eintretender vollständiger Betäubung bleibt die Atmung stillstehen.<sup>1</sup> Mit Hexan und Heptan kann man, wie weiter oben angeführt, tiefe Bewußtlosigkeit erzielen, doch nur unter hochgradiger Schädigung der Atmung. Erwähnt mag auch werden, daß in der Pentannarkose bei Hunden, Katzen und Kaninchen Muskelzittern, bzw. Muskelsteifigkeit sich einstellt. Eine weitere Wirkung der Kohlenwasserstoffe, die sich bei der Narkose als unliebsame Begleiterscheinung geltend macht, ist ihre örtliche Reizwirkung auf die Gewebe.

Die den Paraffinkörpern inhärenten pharmakodynamischen Eigenschaften bleiben erhalten, wenn sie an andere Verbindungen gekuppelt werden, auch dann, wenn der Paarling entgegengesetzte Wirkung hat. Es hängt dann von der Intensität der respektiven Wirkung beider ab, welcher von den beiden die Oberhand gewinnt. Im übrigen kommen Verhältnisse zum Ausdruck, die im allgemeinen Teil eingehend besprochen wurden.

Auch für die in Verbindung mit anderen Radikalen stehenden Kohlenwasserstoffe gilt das Richardson'sche Gesetz, doch hört die Progression oft schon beim Äthyl- oder Propylrest auf. Auch auf diese Verhältnisse ist schon hingewiesen worden.

Die steigernde Wirkung angegliederter aliphatischer Radikale ist größer, wenn die gleiche Anzahl Kohlenstoffatome nicht geradlinig kettenförmig, sondern in Form einer verzweigten Kette angegliedert werden, d. h. also, wenn an dasselbe Kohlenstoffatom mehr als zwei kohlenstoffhaltige Radikale angegliedert werden. Sie nimmt desto mehr zu, je stärker die Verzweigung ist, d. h. je mehr Kohlenstoffatome um ein zentrales Kohlenstoffatom gruppiert sind. Auch in dieser Hinsicht verweise ich auf das im allgemeinen Teil Gesagte hin. Beispiele hierfür werden wir im Laufe der Darlegungen viele kennen lernen.

## β) Ungesättigte Kohlenwasserstoffe

### 1. Äthylenreihe, Olefine

Die ungesättigten Kohlenwasserstoffe der Methanreihe von der allgemeinen Formel  $C_nH_{2n}$ , die Olefine, wirken im großen und ganzen qualitativ wie die Paraffine. Sie lähmen das Zentralnervensystem, vornehmlich die sensorischen Zentren und die Reflexzentren des verlängerten Markes und des Rückenmarkes. Diese Wirkung leiten sie, wie die Paraffinkörper, mit einem kurzen Erregungsstadium ein. Ebenso üben sie einen deprimierenden Einfluß auf die excitomotorischen Ganglien des Herzens aus. In quantitativer Hinsicht übertreffen sie die entsprechenden gesättigten Verbindungen, d. h. bei gleichem Kohlenstoffgehalt sind sie wirksamer als die Homologen der gesättigten Reihe.

1) Elfstrand, l. c. S. 67, Anm. 1.

Äthylen,  $\text{H}_2\text{C}=\text{CH}_2$ , ist wirksamer als Äthan, Propylen,  $\text{CH}_3\cdot\text{CH}=\text{CH}_2$ , wirksamer als Propan, Butylen,  $\text{CH}_3-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_3$ , wirksamer als Butan usw. Im übrigen gilt auch für sie das Richardson'sche Gesetz. Die Wirksamkeit steigt vom Äthylen zum Propylen usw. Auch hier machen die Veränderungen der physikalischen Eigenschaften der Progression ein Ende.

Gegenüber den gesättigten Verbindungen erweisen sich die Olefine etwas giftiger, insofern als bei tieferer Narkose die gesetzten Veränderungen weniger vollständig reversibel sind als bei den Paraffinen. Dieses Verhalten hängt mit ihrer größeren chemischen Reaktionsfähigkeit zusammen.

Äthylen verursacht in hoher prozentischer Menge eingeatmet tiefe, durch Gehörreize nicht unterbrechbare Betäubung. Dieser Effekt ist ausgesprochener beim Propylen. Das eine verzweigte Kohlenstoffkette aufweisende Pental (Trimethyläthylen),  $\begin{matrix} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{matrix} > \text{C} = \text{CH} - \text{CH}_3$ , bewirkt beim Frosch, der den Dämpfen desselben ausgesetzt ist, Paralyse der Willkürbewegungen und Aufhebung der Atmung in 5 bis 15 Minuten. Nach dem Verbringen an die freie Luft erholt sich das Tier in etwa 30 Minuten. Verglichen mit dem Pentan wirkt es also rascher, und die Narkose hält weniger lang an. Während der Narkose leidet die Herztätigkeit. Die Schläge werden schwächer und ihre Zahl vermindert sich.

Beim Warmblüter wird die Atmung schon zu Beginn der Inhalation verlangsamt und vertieft. Doch gelingt es mitunter auch die Narkose bis zur Aufhebung der Rückenmarksreflexe zu steigern, ohne daß sie sistiert. Meist ist aber die Narkose noch hart vor dem Atemstillstand unvollständig. Daneben ist auch die Herztätigkeit geschädigt und es sinkt der Blutdruck. Bei subkutaner Applikation sind beim Kaninchen 3,0—3,5 ccm auf das Kilogramm Körpergewicht notwendig, um Schlaf herbeizuführen, doch hält er nur kurze Zeit an.

Im Tierversuch ist, wenigstens beim Frosch, eine schädigende Wirkung auf den Blutfarbstoff festgestellt worden.<sup>1</sup> Tiere, welche 20 Minuten bis eine Stunde lang eine Pentalatmosphäre einatmen, weisen Methämoglobin in ihrem Blut auf.<sup>2</sup>

Von den Kohlenwasserstoffen mit zwei Doppelbindungen ist das einfachste, das Allen,  $\text{CH}_2 = \text{C} = \text{CH}_2$ , physiologisch nicht geprüft. Das aus dem Kautschuk durch trockene Destillation erhaltene Isopren,  $\text{CH}_2 = \text{C} - \text{CH} = \text{CH}_2$ , bewirkt<sup>3</sup> beim Frosch in Dosen von 1 ccm pro



1) H. Rieth, Über die Pentannarkose, Inaug.-Diss., Tübingen (1893).

2) Wir haben Grund anzunehmen, daß die Methämoglobinbildung auf einer Oxydation des Hämoglobins beruht. Ihr Zustandekommen unter dem Einfluß von Pental ist darum nicht klar.

3) Eigene Beobachtung.

100 g Gewicht langsam eintretende zentrale Lähmung, in der das Tier unter allmählicher Verschlechterung der Herztätigkeit nach 2 bis 3 Stunden zu Grunde geht. Bei der Ratte bewirken 1,5 ccm pro 150 g Körpergewicht Somnolenz und Unbehagen und Tod nach ca. 36 Stunden.

Die narkotischen Eigenschaften der Olefine werden ebensowenig wie die der Paraffine in der Therapie verwertet und zwar aus dem gleichen Grunde, wie er für letztere angeführt wurde. Die Narkose geht mit gefahrdrohenden Zuständen seitens der Respiration und der Blutzirkulation einher. Einzig Pental hat unter dem Namen Amylen vorübergehend zur Erzeugung kurzdauernder Narkosen Verwendung gefunden. Es hat den Nachteil, daß schon bei kurzdauernden Narkosen leicht Ateminsufficiens mit Cyanose und Erstickungskrämpfen sich einstellt, die schon den Tod verschuldet hat. Die Herzaktion läßt es meist so gut wie unbeeinflusst.

Es stellt eine helle Flüssigkeit vom Siedepunkt  $38^{\circ}$  dar mit angenehmem, an Senföl und Petroleum erinnerndem Geruch.

## 2. Acetylenreihe

Die ungesättigten Kohlenwasserstoffe der Acetylenreihe mit dreifacher Kohlenstoffbindung von der allgemeinen Formel  $C_nH_{2n-2}$ , sind pharmakologisch wirksamer als die mit doppelter. Mit der narkotischen Kraft nehmen aber auch die deletären Eigenschaften zu.

Acetylen,  $HC\equiv CH$ , erzeugt schon in sehr verdünntem Zustande (1 %) eingeatmet Betäubung. In hoher Konzentration bewirkt es in kurzer Zeit tiefen Schlaf. Bei 15 bis 20 Volumprozent der eingeatmeten Luft tritt er bei Tieren erst nach einigen Stunden ein. Die Narkose geht mit verlangsamter und vertiefter Atmung einher, worauf Unruhe, Erbrechen und Dyspnoe folgen. Allmählich wird die Atmung flacher, unregelmäßig und schließlich erfolgt Tod durch Atemstillstand.<sup>1</sup>

Allylen,  $CH\equiv C-CH_3$ , wirkt dem Acetylen gleich. Ob es ihm quantitativ überlegen, ist nicht festgestellt.

Über Krotynlen,  $CH\equiv C\cdot CH_2\cdot CH_3$ , liegen keine Angaben vor.

## b) Alkohole

### a) Einwertige Alkohole

Die Substitution eines Wasserstoffatoms durch eine Hydroxylgruppe steigert die pharmakodynamischen Eigenschaften der Kohlenwasserstoffe. Ein einwertiger Alkohol ist hypnotisch wirksamer als der entsprechende, nicht substituierte Stammkörper. Gleichzeitig kommt eine bei den unsubstituierten Verbindungen nicht deutlich in die Erscheinung tretende

1) R. Rosemann, Über die Giftigkeit des Acetylens, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 36, 179 (1895).



allgemeine Toxizität auch gegenüber nicht zum Nervengewebe gehörenden Zellen, ja selbst gegenüber pflanzlichen<sup>1</sup>, zum Ausdruck.

Hierbei handelt es sich nicht um eine qualitativ neue Eigenschaft, sondern bloß um ein quantitativ stärkeres Hervortreten eines bei den Stammkörpern zweifellos schon bestehenden Vermögens.

Wie bei den substituierten Kohlenwasserstoffen gilt auch hier das Richardson'sche Gesetz<sup>2</sup>, nach welchem der Wirkungsgrad mit der Länge der unverzweigten Kohlenstoffkette, resp. des Molekulargewichtes zunimmt.

So sind zur Erzeugung eines mehrstündigen Schlafs beim Kaninchen auf ein Kilogramm Körpergewicht notwendig<sup>3</sup> für:

Methylalkohol . . . . .	ca. 6 g
Äthylalkohol . . . . .	„ 5 „
n-Propylalkohol. . . . .	„ 2,5 „
n-Butylalkohol . . . . .	„ 1,7 „
n-Amylalkohol . . . . .	„ 1,4 „

Die relative Intensität der hypnotischen Kraft, die den reziproken Werten dieser Ziffern entspricht, ergibt, wenn für Methylalkohol 1 gesetzt wird, für

Äthyl-,	Propyl-,	Butyl-,	Amylalkohol
1,2	2,4	3,2	4,2

Ähnliche Resultate sind an Kaulquappen erhalten worden.<sup>4</sup>

Die Progression besteht nur bis zum Oktylalkohol.<sup>5</sup> Von da an sind, wie das auch bei den hydroxylfreien Kohlenwasserstoffen der Fall ist, die physikalischen Eigenschaften derart verändert, daß sie sich einer weiteren Steigerung hindernd in den Weg legen.

Ein Blick auf umstehende Tabelle zeigt die großen Differenzen in bezug auf die Siedepunkte.

1) A. Rüber, Wirkungen des Alkohols auf Tiere und Pflanzen. Leipzig 1902.

2) B. W. Richardson, Physiological Researches on Alcohols, Med. Times a. Gazette, 1869, II, 703 u. 705.

3) G. Baer, Beitrag zur Kenntnis der akuten Vergiftung mit verschiedenen Alkoholen. Inaug.-Diss., Berlin 1898. Vgl. auch A. Schneegans und J. v. Mering, Über die Beziehungen zwischen chemischer Konstitution und hypnotischer Wirkung, Ther. Monatsh. (1892) 325.

4) Overton, Studien über Narkose, Jena (1901) 101.

5) R. Geinitz, Vergleichende Versuche über die narkotischen und desinfizierenden Wirkungen der gangbarsten ätherischen Öle und deren wirksame Bestandteile, Inaug.-Diss., Rostock (1912). Vgl. auch W. Gibbs und E. Reichert, Systematische Untersuchung der Wirkung konstitutionell verwandter chemischer Verbindungen auf den tierischen Organismus, Du Bois-Reymond's Arch. (1893) Suppl.-Bd. 201.

Methylalkohol,	$\text{CH}_3 \cdot \text{OH}$	. . . .	S.P. 66°
Äthylalkohol,	$\text{C}_2\text{H}_5 \cdot \text{OH}$	. . . .	„ 78°
n-Propylalkohol,	$\text{C}_3\text{H}_7 \cdot \text{OH}$	. . . .	„ 97°
n-Butylalkohol,	$\text{C}_4\text{H}_9 \cdot \text{OH}$	. . . .	„ 117°
n-Amylalkohol,	$\text{C}_5\text{H}_{11} \cdot \text{OH}$	. . . .	„ 137°
n-Hexylalkohol,	$\text{C}_6\text{H}_{13} \cdot \text{OH}$	. . . .	„ 157°
n-Heptylalkohol,	$\text{C}_7\text{H}_{15} \cdot \text{OH}$	. . . .	„ 175°
n-Oktylalkohol,	$\text{C}_8\text{H}_{17} \cdot \text{OH}$	. . . .	„ 191°

Entsprechend dem Siedepunkte nimmt auch die Wasserlöslichkeit mit steigender Kohlenstoffzahl ab. Methyl-, Äthyl- und n-Propylalkohol sind in jedem Verhältnis mit Wasser mischbar. n-Butylalkohol ist in 12 Teilen Wasser löslich. Die 5 bis 11 Kohlenstoffatome enthaltenden Alkohole sind ölige, mit Wasser unmischnbare Flüssigkeiten. Die bei gewöhnlicher Temperatur festen Alkohole (von  $\text{C}_{14}$  an) sind schwer wasserlöslich. Sie haben praktisch keine Wirkung mehr.

Mit der hypnotischen Kraft nimmt in der Alkoholreihe bei zunehmender Länge der unverzweigten Kohlenstoffkette auch die allgemeine Toxizität zu. Diese Erscheinung ist an der Hand der verschiedensten Objekte dargetan worden.

Einmal ist erwiesen, daß die Erregbarkeit und Leistungsfähigkeit der motorischen, wie der sensiblen Nervenstämmen unter der Einwirkung höherer Alkohole stärker leidet als unter der der niederen. Werden z. B. bloßgelegte Nerven, etwa der Ischiadicus des Frosches, der Einwirkung verdünnter, äquimolekularer Lösungen verschiedener Alkohole eine bestimmte, für alle gleich lange Zeit ausgesetzt, so ist zur Erreichung eines gleichen motorischen Effektes ein um so stärkerer Reiz oberhalb der Einwirkungsstelle notwendig, je größer das Molekulargewicht des verwendeten Alkohols ist.<sup>1</sup>

Zur Aufhebung der Leitung sensibler Reize, für deren Kriterium eine bestimmte Reflexbewegung genommen wird, ist eine um so geringere molekulare Konzentration der einwirkenden Alkohole erforderlich, je länger die Kohlenstoffkette ist. Die relative Giftigkeit, die den reziproken Werten der Verdünnungskoeffizienten entspricht, hat, wenn für Methylalkohol 1 gesetzt wird, ergeben für

Äthyl-,	Propyl-,	Butyl-,	Amylalkohol <sup>2</sup>
3	18	36	120

1) J. Efron, Beiträge zur allgemeinen Nervenphysiologie, Pflüger's Arch. **36**, 467 (1885). — H. Breyer, Über die Einwirkung verschiedener einatomiger Alkohole auf das Flimmerepithel und die motorische Nervenfasern, ebenda **99**, 481 (1903).

2) M. Raether, Über die Einwirkung verschiedener einwertiger Alkohole auf sensible Nerven und Nervenendigungen, Inaug.-Diss., Tübingen 1905. — Grützner, Über die chemische Reizung sensibler Nerven, Pflüger's Arch. **58**, 69 (1894).

Eine Zunahme des Wirkungsgrades der verschiedenen Alkohole läßt sich auch wahrnehmen, wenn man sie als direkte Reizmittel für sensible Nervenendapparate, z. B. die Kornea des Froschauges, die Pfote des Frosches, verwendet und die danach eintretenden Reflexbewegungen (Schließen des Augenlides resp. Zurückziehen der gereizten Pfote oder Abwehrbewegungen) als Kriterium benützt. Aus dem relativen Verdünnungsgrad äquimolekularer Lösungen, die zur Auslösung des Kornealreflexes eben noch nötig sind, ist als relativer Wirkungswert, wenn für Methylalkohol gleich 1 gesetzt wurde, berechnet worden für

Äthyl-,	Propyl-,	Butyl-,	Amylalkohol
3	30	90	225

Bemerkenswert ist, daß, wie Schmeckversuche am Menschen dargetan haben, auch die Intensität der Einwirkung auf die Geschmacksnervenendigungen mit der Höhe des Molekulargewichtes der Alkohole zunimmt. So ist der Schwellenwert der Geschmacksempfindung

für Methylalkohol <sup>1</sup>	. . . . .	$\frac{3}{1}$	n-Lösung (in Wasser)
„ Äthylalkohol	. . . . .	$\frac{1}{1}$	„
„ Propylalkohol	. . . . .	$\frac{1}{10}$	„
„ Butylalkohol	. . . . .	$\frac{1}{25}$	„
„ Amylalkohol	. . . . .	$\frac{1}{75}$	„

Das heißt, je länger die unverzweigte Kohlenstoffkette ist, eine um so stärkere wässrige Verdünnung der Alkohole kann vorgenommen werden, um die Geschmacksempfindung eben noch hervorzurufen.

Die Schwellenwerte decken sich so ziemlich mit den für die Hervorrufung des Kornealreflexes ermittelten. Letztere betragen:

für Methylalkohol	. . . . .	$\frac{3}{1}$	N-Lösung
„ Äthylalkohol	. . . . .	$\frac{1}{1}$	„
„ Propylalkohol	. . . . .	$\frac{1}{10}$	„
„ Butylalkohol	. . . . .	$\frac{1}{80}$	„
„ Amylalkohol	. . . . .	$\frac{1}{75}$	„

Zu bemerken ist, daß sich die Alkohole auch gegenüber den Geruchsorganen ähnlich verhalten. Ihre Wirkungsintensität auf dieselben nimmt mit steigendem Molekulargewicht zu.<sup>2</sup>

Ähnlich wie die Nerven- und spezifischen Sinneselemente verhält sich die Muskelsubstanz gegenüber den einzelnen Gliedern der Alkoholreihe.

Taucht man auf kurze Zeit Muskelstücke z. B. vom Frosch in schwache Alkohollösungen und bestimmt danach ihre Erregbarkeit für den elektrischen Strom, so stellt sich heraus, daß sie durch höhere Al-

1) M. Raether, l. c. s. S. 74, Anm. 2.

2) Versuche von Passy, s. H. Zwaardemaker, Physiologie des Geruches, Leipzig 1895, 242.

kohole bei gleicher molekularer Konzentration stärker herabgesetzt wird als durch niedere.<sup>1</sup>

Ebenso wird das isolierte, mit verdünnten alkoholischen Lösungen umspülte und durchspülte Froschherz um so rascher zum Stillstand gebracht, je höher das Molekulargewicht des Alkohols ist.<sup>2</sup> Die hieraus berechnete Giftigkeit beträgt, wenn sie

für Methylalkohol gleich 1 gesetzt ist,	
„ Äthylalkohol	1,3
„ Propylalkohol	2
„ Butylalkohol	6
„ Amylalkohol	35

Analoge Versuche am Säugetier-<sup>3</sup> und Schildkrötenherzen<sup>4</sup> haben ähnliche Werte gegeben. Auch sind aus der Intensität der Beeinflussung der rhythmischen Bewegungen des überlebenden Kaninchendünndarms durch die verschiedenen Alkohole ähnliche Werte abgeleitet worden.<sup>5</sup>

Als weiteres Objekt eignet sich das Verhalten des Flimmerepithels, als einer vom Nervensystem unabhängigen Lebenserscheinung. Werden Stückchen der Ösophagusschleimhaut vom Frosch der Wirkung verdünnter Lösungen der verschiedenen Alkohole ausgesetzt, so beobachtet man, daß bei gleicher molekularer Konzentration die Dauer des Erhaltenbleibens der Flimmerbewegungen in absteigender Reihe abnimmt vom Methylalkohol über den Äthyl-, bis zum Amylalkohol, mithin die Giftigkeit in derselben Reihenfolge zunimmt.<sup>6</sup>

Ferner ist mit dem gleichen Ergebnis der toxische Einfluß normaler Alkohole auf die Embryonalentwicklung von wirbellosen Tieren geprüft worden.<sup>7</sup> Setzt man befruchtete Seeigelleier in äquimolekularen Lösungen von Methyl-, Äthyl-, n-Propyl, n-Butyl, n-Heptyl und n-Oktylalkohol ein und bestimmt den relativen Hemmungsgrad, den die Alkohole auf die Entwicklung ausüben, so zeigt sich, daß die Giftig-

1) A. Blumenthal, Über die Wirkung verwandter chemischer Stoffe auf den quergestreiften Muskel, Pflüger's Arch. 62, 513 (1896). — Verzáar, Über die Wirkung von Methyl- und Äthylalkohol auf die Muskelfaser, ebenda 125, 398 (1909).

2) H. Dold, Über die Wirkung des Äthylalkohols und verwandter Alkohole auf das Froschherz, Pflüger's Arch. 112, 600 (1906).

3) Y. Kuno, Über die Wirkung der einwertigen Alkohole auf das überlebende Säugetierherz, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 74, 399 (1913).

4) H. M. Vernon, The action of homologous alcohols and aldehydes on the tortoise heart, Journ. of Physiol. 43, 325 (1912).

5) Y. Kuno, Über die Wirkung der einwertigen Alkohole auf den überlebenden Kaninchendarm. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 77, 206 (1914).

6) Breyer, I. c. s. S. 74, Anm. 1.

7) H. Fühner, Über die Einwirkung verschiedener Alkohole auf die Entwicklung der Seeigel, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 51, 1 (1904). — Ders., Pharmakologische Studien an Seeigelleiern, ebenda 52, 69 (1905).

keit vom Methyl zum Äthylalkohol auf das Doppelte anwächst und daß von dort an jedes höhere Glied der Reihe sich dreimal so giftig erweist als das vorhergehende. Also auch hier besteht eine Progression vom ersten bis zum achten Glied.

In gleicher Weise läßt sich eine Zunahme der allgemeinen Toxizität gegenüber den höheren Tieren mit steigendem Molekulargewicht nachweisen. Aus den bisher schon ziemlich zahlreich vorliegenden Beobachtungen, die allerdings nicht genau miteinander übereinstimmen, ergibt sich für die Toxizität der verschiedenen Alkohole, wenn wir die des Methylalkohols gleich 1 setzen, folgende Durchschnittswerte:

für Äthyl-, n-Propyl-, n-Butyl-, n-Amylalkohol				
	1,25	3,5	5	8

Die absoluten Werte für die tödliche Dosis bei Kaninchen bei peroraler Applikation betragen auf das Kilogramm Körpergewicht<sup>1</sup>

für Methylalkohol . . . . .	9,02 g
„ Äthylalkohol . . . . .	7,44 „
„ Propylalkohol . . . . .	3,46 „
„ Butylalkohol . . . . .	2,44 „
„ Amylalkohol . . . . .	1,95 „

Des weiteren ist der Einfluß verschiedener Alkohole auf die Entwicklung von Schimmelpilzen untersucht worden und auch hier ist das Ergebnis das gleiche gewesen. So hat sich gezeigt, daß bei Zusatz äquimolekularer Mengen von Methyl-, Äthyl-, n-Propyl und n-Butylalkohol zu Reinkulturen von *Amylomyces*, die Entwicklungshemmung in aufsteigender Reihe vom Methyl- zum n-Butylalkohol zunimmt, mithin die Giftigkeit in derselben Richtung sich steigert.<sup>2</sup>

Zu erwähnen ist, daß Alkohole auch blutkörperchenzersetzende (hämolytische) Eigenschaften haben und daß die resp. Intensität dieser Wirkung in der schon aufgestellten Reihenfolge zunimmt.

Endlich mag angeführt werden, daß Alkohole die allgemeine Oxydationstätigkeit lebender Zellen herabsetzen.<sup>3</sup>

1) Dujardin-Beaumetz et Audigé, *Recherches expérimentales sur la puissance toxique des alcools*. Paris 1879. — Joffroy et Serveaux, *Nouveau procédé de mensuration de la toxicité des liquides par la méthode des injections intra-veineuses*. Application à la détermination de la toxicité des alcools, *Arch. de méd. experiment. et d'anat. patholog.* 7, 1895. — Dieselben, *Mensuration de la toxicité vraie de l'alcool méthylique etc.*, ebenda 8, 472 (1896). — Dieselben, *Mensuration de la toxicité vraie de l'alcool éthylique*, ebenda 9, 682 (1897). — Picard, *Compt. rend. de l'Acad. des sciences*, 1897. — G. Baer, *Beitrag z. Kenntnis der akuten Vergiftung mit verschiedenen Alkoholen*, Inaug.-Diss., Berlin, 1898.

2) K. S. Iwanoff, *Über die Wirkung einiger Metallsalze und einatomiger Alkohole auf die Entwicklung von Schimmelpilzen*, *Zentralbl. f. Bakt.* 13, II, 139 (1904).

3) O. Warburg, *Beziehungen zwischen Konstitution und physiologischer Wirkung*, *Verhdlg. des deut. Kongr. f. inn. Med.* 28, 553 (1911). — Ders., *Über Hemmung der Blausäurewirkung in lebenden Zellen*, *Zeitschr. f. physiol. Chem.* 76, 331 (1912)

Wir ersehen aus all diesen Befunden, daß das Richardson'sche Gesetz durch eine große Anzahl von Versuchen an den verschiedensten Lebewesen und überlebenden Organgebilden für die Reihe der aliphatischen Alkohole erwiesen ist. Wie bei den nicht substituierten Paraffinen gilt es jedoch nur für die niederen Glieder der Reihe, da seiner Gültigkeit bei den höheren die zu großen Unterschiede in deren physikalischen Eigenschaften gegenüber den niederen im Wege stehen. Auch unter letzteren lassen sich physiologische Abweichungen wahrnehmen, die durch Unterschiede der physikalischen Eigenschaften bedingt sind. Die niedrig siedenden wirken im Vergleich zu den höher siedenden rascher und ihre Wirkung ist vergänglicher.

Von großem Interesse ist, daß das Richardson'sche Gesetz sich nicht nur an Lebewesen als gültig erwiesen hat, sondern auch an jenen Substanzen, die einen wichtigen Bestandteil der lebenden Materie darstellen, den Proteinen. Die Fällungskraft der Alkohole für Eiweißkörper nimmt mit aufsteigender Kohlenstoffzahl zu. Von den höheren Gliedern der Reihe sind geringere Mengen zur Fällung nötig als von den niederen.<sup>1</sup> In derselben Reihenfolge nimmt auch die herabsetzende Wirkung auf die Oberflächenspannung des Wassers zu.

Den bisher geschilderten Untersuchungsergebnissen ist anzufügen, daß das erste Glied der Reihe, der Methylalkohol, insofern eine Sonderstellung einnimmt, als er sich durch eine besonders starke Giftigkeit auszeichnet.<sup>2</sup> Diese kommt nicht in der akuten Wirkung zum Ausdruck. Die Narkose verläuft wie die der anderen Alkohole, bloß sind zur Erreichung desselben Effektes, entsprechend dem Richardson'schen Gesetz, größere Dosen notwendig als von jenen (ca. 5 ccm auf das Kilogramm Körpergewicht beim Hund), wofür dann die Schlafwirkung länger anhält. Die Giftigkeit macht sich erst nach überstandener Narkose in einer besonderen Nachwirkung geltend. Beim Erwachen aus der durch andere Alkohole hervorgerufenen Narkose befinden sich die Tiere in anscheinend normalem Zustande. Auch ertragen sie schadlos eine gewissermaßen beliebig häufige tägliche Wiederholung der Narkose. Z. B. vertragen Hunde wochen- und monatelang berausende Mengen von Äthyl-, Butyl- oder Amylalkohol ohne danach funktionelle oder anatomische Störungen aufzuweisen. Als einziger regelmäßiger Sektionsbefund ist eine intensive Leberverfettung zu nennen. Beim Methylalkohol zeigt sich dagegen schon nach erstmaliger überstandener Narkose lang anhaltende Schlafsucht. Wird die Narkose anderen Tags in gleicher Weise wiederholt, so dauert die Somnolenz noch länger an und gestaltet sich noch tiefer. Ja es

1) K. Spiro, Die Fällung von Kolloiden, Hofmeister's Beiträge z. chem. Physiol. u. Pathol. 4, 317 (1904).

2) Dujardin-Beaumetz et Audigé, l. c. s. S. 77, Anm. 1. — Joffroy et Serveaux, l. c. s. S. 77, Anm. 1.

kann das Tier nach drei oder vier Tagen ohne Vorboten unter Atmungs-  
lähmung zugrunde gehen. Reicht man geringere Dosen, so dauert es  
länger bis zum tödlichen Ausgang, aber selbst nach Zufuhr von bloß 2 ccm  
auf das Körperkilo in zweitägigen Intervallen kann nach wenigen Wochen  
unter zunehmendem Koma der Tod eintreten.<sup>1</sup> Kaninchen gehen nach  
täglichen Gaben von 4 bis 5 g auf das Körperkilo schon nach drei bis  
vier Tagen ein und zwar ohne prämonitorische Zeichen.

Beim Menschen bewirkt Methylalkohol in relativ kleinen Gaben  
nach einiger Zeit Magen- und Darmstörungen, Erbrechen, Erregungs-  
zustände, Erhöhung der Sehnenreflexe, Krämpfe, Erblindungen (durch  
Schädigung des Sehnerven), Koma und Tod.<sup>2</sup>

Woher die Sonderstellung des Methylalkohols unter den Alkoholen  
herrührt, ist noch nicht hinreichend ermittelt. Es sind die ver-  
schiedensten Vermutungen hierüber geäußert worden. Experimentell ist an  
Hunden erwiesen, daß bei der Methylalkoholvergiftung eine Säuerung  
der Gewebssäfte (Acidose) sich ausbildet, die zum Teil durch Ameisen-  
säure bedingt ist.<sup>3</sup> Es ist nicht ausgeschlossen, daß diese der Vergiftung  
zugrunde liegt.

Mit Rücksicht auf den Umstand, daß bei den in der Reihe der  
aliphatischen Alkohole dem Äthylalkohol folgenden Gliedern die Giftigkeit  
wieder zunimmt, erweist sich der Äthylalkohol als der von allen Alkoholen  
relativ ungiftigste. Wie sehr dennoch sein chronischer Mißbrauch schweren  
Schaden für Körper und Geist anrichtet (chronischer Alkoholismus), ist  
zur Genüge bekannt und soll hier nicht näher erörtert werden.

Der depressiven und lähmenden Wirkung der Alkohole auf das  
Sensorium geht ein kürzere oder längere Zeit anhaltender Exaltations-  
zustand voraus. Motorische und psychische Unruhe, Rötung der Gesichts-  
haut und der übrigen Körperoberfläche sind die äußeren Zeichen desselben.  
Die Natur dieses initialen, als Rauschzustand bezeichneten Stadiums ist  
besonders für den Äthylalkohol wegen dessen ausgedehnten Gebrauchs  
als Genußmittel eingehend studiert worden. Über dessen Natur stehen  
zwei entgegengesetzte Anschauungen einander gegenüber. Nach der einen  
handelt es sich um eine direkt erregende Wirkung. Nach der anderen  
bloß um eine scheinbare, bedingt in Wirklichkeit durch eine beginnende  
Lähmung gewisser Hirnteile. Aus der kritischen Sichtung des bisher

---

1) J. Pohl, Über die Oxydation des Methyl- und Äthylalkohols im Tierkörper,  
Arch. f. exp. Path. u. Pharm. **31**, 281 (1893).

2) R. Förster, Über die Wirkung des Methylalkohols, Münch. med. Wochenschr.  
(1912), 248. — Ders., Zur Differentialdiagnostik und Therapie der Methylalkoholvergiftung,  
ebenda (1912), 862. Dasselbst weitere Literatur. — F. Straßmann, Über die im Städtischen  
Asyl zu Berlin beobachteten Vergiftungen, Deutsche med. Wochenschr. 1912, Nr. 3.

3) J. Król, Über das Wesen der Methylalkoholvergiftung, Arch. f. exp. Path.  
u. Pharm. **73**, 444 (1913).

vorliegenden experimentellen Materials sowie der Beobachtungen am gesunden und kranken Menschen dürfte sich wohl ergeben, daß erstere Vorstellung als besser begründet anzusehen ist. Die Erregung erstreckt sich auf die lebenswichtigen Zentren der Atem-<sup>1</sup> und Herztätigkeit, die motorischen Zentren und die Psyche. Freilich wird eine solche Wirkung auf das Herz auch in Abrede gestellt.<sup>2</sup>

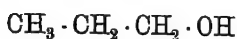
Die Alkohole sind praktisch weder als Narkotika, noch als eigentliche Hypnotika zu gebrauchen, hauptsächlich nicht wegen des zu starken initialen Aufregungszustandes. Dennoch läßt sich nicht leugnen, daß Äthylalkohol in Form geistiger Getränke in mäßigen Dosen genommen als leichtes Hypnotikum in manchen Fällen gute Dienste leistet, indem er den Eintritt des Schlafes erleichtert. Auch als Stimulans ist er am Krankenbette schätzenswert.

Primäre Alkohole mit verzweigter Kette betäuben stärker als solche mit geradliniger. Doch übertrifft andererseits die Giftigkeit der n-Verbindungen die der entsprechenden Isoverbindungen. So ist gegenüber dem isolierten Schildkrötenherzen, sowie der Skelettmuskulatur die Toxizität des Butylalkohols,  $\text{CH}_3 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{OH}$ , größer als die des Isobutylalkohols,  $\text{CH}_3 > \text{CH} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{OH}$ .<sup>3</sup>

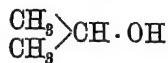
Diese Beobachtung stimmt nicht mit den übrigen Erfahrungen über die Wirkung verzweigter Ketten überein. Es ist aufzuklären, worauf der Widerspruch beruht.

Isoamylalkohol (der gewöhnliche Amylalkohol des Handels) erzeugt beim Menschen schon in Mengen von 0,5 g peroral genommen Herzklopfen, Kopfschmerzen, Erbrechen, Schwindel und Gefäßstörungen.

Wir haben bisher nur die primären Alkohole berücksichtigt. Stärker als diese wirken die sekundären Alkohole. Als Beispiele seien folgende Erhebungen angeführt<sup>4</sup>: 7 g primärer Propylalkohol (I) per os eingegeben bewirken beim Kaninchen 6 stündigen Halbschlaf, während die gleiche Menge sekundärer (Iso-)propylalkohol (II) 12- und noch mehrstündigen Halbschlaf mit Ausgang in Tod verursachen.



I.



II.

1) C. Wilmanns, Die directe Erregung der Athmungscentra durch den Weingeist, *Plüger's Arch.* **66**, 167 (1897).

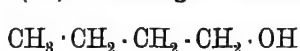
2) Y. Kuno, Über die Wirkung des Äthylalkohols auf das isolierte und überlebende Säugetierherz, *Arch. internat. de Pharmacodyn.* **22**, 355 (1912).

3) Vernon, l. c. s. S. 76, Anm. 4. — Gibbs und Reichert, l. c. s. S. 73, Anm. 5. — H. P. Kemp, The physiological effects of (1) primary and secondary propyl alcohol, (2) normal primary and tertiary butylalcohol, *Journ. of Physiol.* **37**, Proceed. of the Physiol. Soc. 49 (1908).

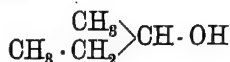
4) Schneegans und v. Mering, l. c. s. S. 73, Anm. 3. — M. Friedländer, Über den Isopropylalkohol, *Inaug.-Diss.* Berlin, 1888.



3 g primärer Butylalkohol (III) mit der Schlundsonde verabreicht bewirken 1 1/4 stündigen Halbschlaf, während 2 g sekundärer Butylalkohol (IV) 2 stündigen Halbschlaf erzeugen.



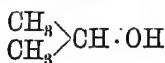
III.



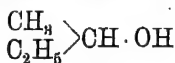
IV.

Andererseits ist aber die Giftigkeit gegenüber der Muskelsubstanz für n-Propylalkohol größer als für Isopropylalkohol gefunden worden und für die Butylalkohole hat sich folgende abnehmende Reihenfolge feststellen lassen: n-Butyl- > Isobutyl- > sekundärer Butyl- > tertiärer Butylalkohol.<sup>1</sup>

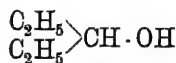
Unter den sekundären Alkoholen beobachtet man, wie bei den primären, eine Zunahme der Wirksamkeit mit dem Anwachsen des Molekulargewichtes. So bewirken 2 g sekundärer Propylalkohol (Dimethylkarbinol) (I) per Schlundsonde einem Kaninchen gereicht 1/2 bis 1 stündigen Halbschlaf, während 2 g sekundärer Butylalkohol (Äthylmethylkarbinol) (II) 2 stündigen Halbschlaf und 2 g sekundärer Amylalkohol (Diäthylkarbinol) (III) 2 stündigen Schlaf erzeugen.<sup>2</sup>



I.



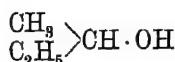
II.



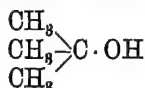
III.

Man sieht auch hier wieder ein Zunehmen der Wirksamkeit in dem Maße, wie Äthylgruppen an Stelle von Methylgruppen treten.

Tertiäre Alkohole wirken stärker als sekundäre. So bewirken beispielsweise beim Kaninchen 4 g sekundärer Butylalkohol (Äthylmethylkarbinol) (I) 3 stündigen Halbschlaf, während die gleiche Dosis tertiärer Butylalkohol (Trimethylkarbinol) (II) 5 Stunden Schlaf hervorruft.<sup>3</sup>

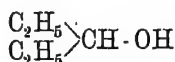


I.

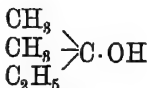


II.

2 g sekundärer Amylalkohol (Diäthylkarbinol) (III) bewirken beim Kaninchen 2 stündigen und 2 g tertiärer Amylalkohol (Dimethyläthylkarbinol) (IV) 8 bis 9 stündigen Schlaf.<sup>3</sup>



III.



IV.

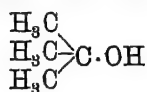
1) H. P. Kemp, l. c. s. S. 80, Anm. 3.

2) Schneegans und v. Mering, l. c. s. S. 73, Anm. 3. — M. Friedländer, Über den Isopropylalkohol, Inaug.-Diss. Berlin, 1888.

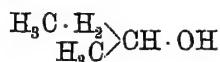
3) Schneegans u. v. Mering, l. c. s. S. 73, Anm. 3. — Vgl. auch H. Thierfelder und J. v. Mering, Das Verhalten tertiärer Alkohole im Organismus, Zeitschr. f. physiol. Chem. 9, 511 (1885).

Es gilt also auch bei den Alkoholen, wie bei den nicht hydroxylierten Kohlenwasserstoffen der Satz, daß die Wirksamkeit zunimmt mit der Anzahl Kohlenstoffatome, welche sich um ein Zentrum gruppieren.

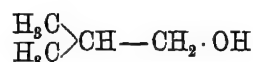
Mit diesem Satz stimmen Beobachtungen Vernons<sup>1</sup> am isolierten und künstlich durchbluteten Schildkrötenherz nicht überein. Nach denselben ist tertiärer Butylalkohol (I) weniger giftig als sekundärer (II) und dieser wird vom Isobutylalkohol (III) übertroffen.



I.



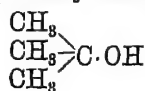
II.



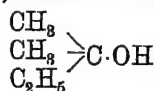
III.

Es ist dringend zu wünschen, Untersuchungen dieser Art weiter auszudehnen.

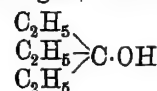
Auch in der Reihe der tertiären Alkohole finden wir eine Steigerung der Wirksamkeit mit der Zunahme des Molekulargewichtes, d. h. beim Ersetzen von Methyl- durch Äthylgruppen. Je mehr solcher an Stelle jener eingeführt werden, um so stärker ist die Wirksamkeit. So verursachen beim Kaninchen 4 g tertiärer Butylalkohol (Trimethylkarbinol) (I) einen 5 stündigen Schlaf, während 2 g tertiärer Amylalkohol (Dimethyläthylkarbinol) (II) einen 8 bis 9 stündigen und 1 g tertiärer Heptylalkohol (Triäthylkarbinol) (III) einen 10 bis 12 stündigen Schlaf erzeugen.<sup>2</sup>



I.



II.



III.

Leider ist die letzterwähnte Substanz praktisch nicht verwendbar, weil sie in der angegebenen Dosis Atemnot bewirkt und in kleineren Dosen starke Erregung. Dagegen hat sich das Dimethyläthylkarbinol (tertiärer Amylalkohol) (Amylenhydrat) in der Therapie als Schlafmittel bewährt.<sup>3</sup>

Amylenhydrat ist eine farblose, ölige, bei 120° siedende, in Wasser ziemlich leicht lösliche Flüssigkeit von (an Paraldehyd erinnerndem) unangenehmem Geruch. Dosis: 2 bis 4 g in Gelatinekapseln, Lösung oder Klysma. Nachteilig ist, daß es schon in schlafmachenden Gaben, wie der Äthylalkohol, einen rauschartigen Zustand bewirkt; bei Tieren sind sogar schwere Kramp fzustände beobachtet worden.<sup>4</sup> Auch beeinträchtigt es, wie andere Amylderivate, die Respiration und Zirkulation und macht Temperaturabfall. Oft wiederholte Darreichung führt leicht zu Angewöhnung. Vergiftungen sind beim Menschen infolge Einnahme zu hoher Dosen beobachtet worden; doch mit gutem Ausgang.<sup>5</sup> Für Tiere ist Amylenhydrat giftiger als für den Menschen.

1) Vernon, l. c. s. S. 76, Anm. 4.

2) Schneegans u. v. Mering, l. c. s. S. 73, Anm. 3.

3) J. v. Mering, Das Amylenhydrat, ein neues Schlafmittel usw. Therap. Monatsh. (1887) 249. Ders., Über Amylenhydratverordnung, ebenda (1889) 325.

4) E. Harnack und Herm. Meyer, Das Amylenhydrat, Zeitschr. f. klin. Med., 24, 374 (1894).

5) Dietz, Über Amylenhydrat-Intoxication, Therap. Monatsh. (1888), 197. — M. Anker, Ein Fall von Amylenhydratvergiftung, ebenda (1892) 623.

Wie in der Reihe der unsubstituierten Kohlenwasserstoffe ist in der Alkoholreihe die Wirksamkeit bei doppelter Kohlenstoffbindung stärker als bei einfacher. Ungesättigte Alkohole wirken intensiver als gesättigte. Dabei machen sich die gleichen Verschiedenheiten geltend, gegenüber den gesättigten, wie bei den einfachen Kohlenwasserstoffen, d. h. es wird weniger die Wirkung auf das Sensorium, als die auf die lebenswichtigen Zentren des verlängerten Marks verstärkt. Auch die lokale Reizwirkung ist größer.

Allylalkohol,  $\text{CH}_2=\text{CH}\cdot\text{CH}_2\cdot\text{OH}$ , macht nur schwache Betäubung<sup>1</sup>, schädigt aber dafür um so mehr die Blutzirkulation, indem er die peripheren Blutgefäße beträchtlich erweitert und die Respiration lähmt. Blutdrucksenkung, Dyspnoe und Asphyxie sind die hauptsächlichsten Vergiftungserscheinungen, schließlich Herzstillstand in Diastole.<sup>2</sup>

Der Allylalkohol besitzt außerdem eine starke lokale Reizwirkung auf die Schleimhäute. Schon seine Dämpfe röten die Augenbindehaut, sowie die Schleimhaut der Atemwege. Auch auf die Nieren wirkt er bei innerlicher Darreichung reizend.

Seine tödliche Dosis beträgt für Kaninchen 0,1 ccm auf das Körperkilo. Seine Giftigkeit ist also weit größer als die des Propylalkohols (ca. das Vierzigfache).

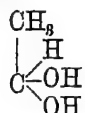
Wie sich die höheren Alkohole der Olefinreihe, vor allem das nächste Homologe, der Krotonylalkohol,  $\text{CH}_3-\text{CH}=\text{CH}\cdot\text{CH}_2\cdot\text{OH}$ , physiologisch verhalten, scheint nicht näher untersucht worden zu sein. Auch über das Verhalten der Alkohole der Acetylenreihe, deren unterstes Glied der Propargylalkohol,  $\text{CH}\equiv\text{C}-\text{CH}_2\cdot\text{OH}$ , darstellt, ist nichts bekannt. Vermutlich ist ihre Giftigkeit noch größer.

### β) Mehrwertige Alkohole

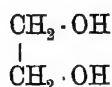
Das einfachste Beispiel wäre Methylenglykol,  $\text{CH}_2(\text{OH})_2$ . Doch ist es als solches nicht existenzfähig, indem es in wässriger Lösung in Formaldehyd und Wasser zerfällt.



Bei den höheren Gliedern ist zu unterscheiden, ob die Hydroxyle an das gleiche oder an verschiedene Kohlenstoffatome gebunden sind, also nach dem Typus.



oder



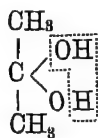
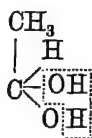
Äthylidenglykol

Äthylenglykol.

1) L. Lewin, Über die Giftwirkungen des Akroleins, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 43, 368 (1900).

2) Mießner, Über die Wirkung des Allylalkohols, Berl. klin. Wochenschr. (1891) 819. Vgl. auch W. Gibbs und E. Reichert, l. c. s. S. 73, Anm. 5.

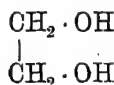
Beim ersten ist die narkotische Wirkung erhalten oder sie ist noch stärker als beim einwertigen Alkohol. Indessen ist zu bemerken, daß solche Verbindungen in der Regel nicht existenzfähig sind, sondern in wässriger Lösung, gleich dem Methylenglykol unter Wasserabspaltung in Aldehyde oder Ketone nach folgendem Schema zerfallen:



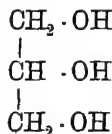
Werden die Hydroxylwasserstoffe durch Alkyle ersetzt, so resultieren beständige Verbindungen, die Acetale (siehe diese). Dieselben haben narkotische Wirkung.

Was für mehrwertige Alkohole mit mehreren Hydroxylen am gleichen Kohlenstoffatom gilt, trifft auch für analoge Verbindungen mit Säurecharakter zu, z. B. Orthoameisensäure  $\text{HC}(\text{OH})_3$ , Orthoessigsäure,  $\text{CH}_3 \cdot \text{C}(\text{OH})_3$ , und ihre Ester.

Sind die Hydroxylgruppen an verschiedene Kohlenstoffatome gebunden, so ist die narkotische Wirkung geringer als beim Stammkörper. Die mehrwertigen Alkohole sind kaum oder gar nicht wirksam; ihre narkotische Kraft nimmt ab, je mehr Hydroxyle sie enthalten. Glycerin und seine höheren Homologe (vier-, fünf-, sechs, usw. -wertige Alkohole) haben keine Spur von narkotischer Wirkung.



Äthylenglykol



Glycerin.

Zu notieren ist, daß Glycerin, wenn es in den Blutkreislauf gelangt, also bei intravaskulärer oder subkutaner Anwendung, giftige Eigenschaften hat und zur Auflösung von roten Blutkörperchen<sup>1</sup> und den daraus resultierenden Begleiterscheinungen, Hämoglobinämie, Hämoglobinurie, auch zu Methämoglobinbildung führt. Dagegen wird es vom Magendarmkanal aus auch in großen Mengen ertragen.<sup>2</sup> Die tödliche Dosis bei subkutaner Anwendung wird für Säugetiere zu 8,5 bis 9 g auf das Kilogramm Körpergewicht angegeben.<sup>3</sup>

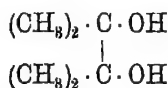
Durch Häufung von Alkylgruppen um die hydroxylhaltigen Kohlenstoffatome scheint die abschwächende Wirkung der Hydroxylgruppen auf die narkotische Kraft wieder ausgeglichen zu werden. Die Pinakone

1) B. Luchsinger, Experimentelle Hemmung einer Fermentwirkung des lebenden Tieres. Pflügers Arch. 11, 502 (1875).

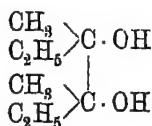
2) Die relative Unschädlichkeit vom Darmkanal aus beruht auf dem Umstande, daß es (in der Darmwand oder in der Leber) durch Angliederung von Fettsäuren in Fett umgewandelt wird.

3) Dujardin-Beaumetz et Andigé, l. c. s. S. 77, Anm. 1.

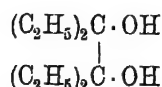
(Tetraalkyläthylenglykole) wirken hypnotisch. Auch hier tritt der begünstigende Einfluß der Äthylgruppen gegenüber den Methylgruppen hervor. 10 g Methylpinakon (I) bewirken beim Kaninchen sechsstündigen Schlaf (3 g sind wirkungslos), während 2 g Methyläthylpinakon (II) 10 bis 12stündigen und 1,5 g Äthylpinakon (III) 15 bis 16stündigen Schlaf verursachen.<sup>1</sup>



I.

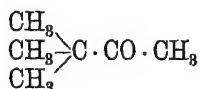


II.



III.

Das leicht aus Pinakon entstehende asymmetrische Trimethylacetone, das Pinakolin,



scheint physiologisch nicht geprüft worden zu sein.

### c) Aldehyde

Die Aldehyde wirken, wie ihre Stammkörper, hypnotisch; außerdem ist ihnen eine örtliche Reizwirkung auf die Gewebszellen eigen. Diese läßt sich nicht von den Grundeigenschaften der aliphatischen Körper ableiten, sondern ist eine unmittelbare Folge der Aldehydnatur, indem die Gruppe  $-\text{C} \begin{smallmatrix} \text{O} \\ // \\ \text{H} \end{smallmatrix}$  als chemisch sehr reaktionsfähiges Gebilde ausgesprochene protoplasmaschädigende Fähigkeiten hat.

Für die aliphatischen Aldehyde ist nachgewiesen, daß sie bei chronischer Beibringung am Kaninchen anatomische Veränderungen in den Arterienwandungen herbeiführen, die jenen der Arteriosklerose ähnlich sind.<sup>2</sup> Es ist dies zweifellos ein Effekt ihrer gewebsschädigenden Eigenschaft.

Die lokale reiz- und entzündungserregende Wirkung ist für das erste Glied der Reihe, den Formaldehyd,  $\text{H} \cdot \text{C} \begin{smallmatrix} \text{O} \\ // \\ \text{H} \end{smallmatrix}$ , so groß, daß sie die hypnotische Wirkung verdeckt. Dieser Umstand beruht auf der bei ihm besonders stark ausgesprochenen chemischen Reaktionsfähigkeit. Die Reiz- und Ätzwirkung äußert sich an den Schleimhäuten und offenen Gewebsstellen, ebenso an der äußeren Haut. In relativ stärkerer Konzentration macht Formaldehyd die Haut „lederartig“, indem es mit den Zellen der Hornschicht, wie mit Proteinstoffen überhaupt, eine chemische

1) Schneegans u. v. Mering, l. c. s. S. 73, Anm. 3.

2) O. Loeb, Über experimentelle Arterienveränderungen beim Kaninchen durch aliphatische Aldehyde, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 69, 114 (1912).

Bindung eingeht. Hierauf beruht, wie beiläufig gesagt sei, seine Verwendung als Mittel gegen Fußschweiß. Peroral zugeführt ruft es in wässriger Lösung bei genügender Konzentration die Erscheinungen schwerer Gastroenteritis hervor und als Fernwirkung ein Krankheitsbild, das sich auszeichnet durch Nachlassen der Herzstätigkeit, klonische Krämpfe, Bewußtlosigkeit, Anurie, Kollaps, Koma, ja selbst Asphyxie und Tod.<sup>1</sup> In verdünnter wässriger Lösung subkutan oder intravenös appliziert bewirkt er Beschleunigung der Atemfrequenz.<sup>2</sup> Bei Einatmung der Dämpfe reizt er die Schleimhäute der Luftwege.

Die protoplasmaschädigenden Eigenschaften des Formaldehyds machen denselben zu einem kräftigenden Desinfektionsmittel, das sich in der Wohnungsdesinfektion, wie auch in der medizinisch-chirurgischen Praxis außerordentlich gut bewährt hat. Sein antiseptisches Vermögen übt er sowohl in wässriger Lösung wie in Dampfform aus.

Der Formaldehyd ist gasförmig, von stark stechendem Geruch, leicht löslich in Wasser. Er bildet die Grundlage zahlreicher, im Handel befindlicher Desinfektionsmittel. Eine wässrige Lösung mit etwa 40 Gewichtsprozenten Formaldehyd wird als Formalin (auch Formol) vertrieben. Durch Zusatz von Ölseife zur wässrigen Lösung wird die Ätzwirkung desselben wesentlich herabgesetzt. Ein Handelspräparat dieser Art stellt das Lysoform dar. Es ist eine klare, gelbliche, schäumende, schlüpfrige Flüssigkeit. Es ist ein gutes Antisepticum, ohne Ätzwirkung, von angenehmem Geruch und relativ geringer Giftigkeit. Für Kaninchen beträgt seine tödliche Dosis bei subkutaner Zufuhr 7 g auf das Kilogramm Körpergewicht.<sup>3</sup>

Als Formamint ist ein Präparat im Handel, das eine Kombination von Formaldehyd mit Milhzucker darstellt, welche bei der Auflösung den Formaldehyd abspaltet. Es wird zur Behandlung septischer Erkrankungen der Mundhöhle und des Gaumens verwendet.

Der Paraformaldehyd (Trioxymethylen),  $(\text{HCHO})_3$ , ein Polymerisationsprodukt des Formaldehyds, wirkt wie Formaldehyd.

Paraformaldehyd ist die Basis des zu äußerer und innerer Desinfektion empfohlenen Handelsprodukt Aniodol. Unter dem Namen Paraform wird Trioxymethylen in der Dermatologie zur Verätzung kleiner, umschriebener Hautgeschwülste verwendet.

Trioxymethylen, eine weiße, kristallinische Masse, ist in Wasser, auch in Äther und Alkohol unlöslich, leicht löslich in Alkalien.

Verschiedene Präparate, die an anderer Stelle beschrieben werden sollen (s. Kap. Diamine), haben die Eigenschaft, im Körperinnern Formaldehyd abzuspalten. Sie werden als innere Desinfektionsmittel, z. B. der Harnwege, verwendet.

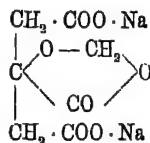
1) J. MacLachlan, Formaldehyd poisoning, The Cleveland med. Journ., Oct. 1919. (Dasselbst Literaturangaben). Vergiftungsfälle am Menschen aus der deutschen Literatur: J. Klüber, Ein Fall von akuter Formalinvergiftung, Münch. med. Wochenschr. (1900) 1416; L. Zorn, Über einen Fall von Formalinvergiftung, ebenda (1900) 1588; A. Gerlach, Zur akuten Formalinvergiftung, ebenda (1902) 1503.

2) J. Pohl, Über die Oxydation des Methyl- und Äthylalkohols im Tierkörper, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 31, 281 (1893).

3) F. Nagelschmidt, Karbolsäure, Lysol, Lysoform, Therap. Monatsh. 7, 83 (1903).

Es mag erwähnt werden, daß Formaldehyd mit Harnsäure eine in Wasser leicht lösliche Verbindung (Diformaldehydverbindung) gibt. Diesem Umstande verdanken die im Organismus formaldehydabspaltenden Substanzen ihre Verwendung als Heilmittel gegen Gicht.

Unter diesen ist das Natriumsalz der Anhydromethylenzitrönsäure



empfohlen worden.<sup>1</sup> Es kursiert im Handel unter dem Namen Citarin. Es stellt ein in Wasser leicht lösliches Pulver von angenehmem Geschmack und schwach saurer Reaktion dar. In kaltem Wasser leicht löslich. Die Lösungen spalten beim Erwärmen Formaldehyd ab. Dos. täglich bis 10 g.

Der Acetaldehyd (Äthylaldehyd),  $\text{CH}_3 \cdot \text{CHO}$ , hat namhafte hypnotische Eigenschaften. In der Art seiner Wirkung auf das Zentralnervensystem verhält er sich den Alkoholen gleich, indem er, wie das übrige für alle aliphatischen Narkotika charakteristisch ist, zunächst hauptsächlich die Großhirnfunktionen lähmt und erst bei tiefer Großhirnnarkose das Rückenmark und später das verlängerte Mark ergreift. Auf das Herz hat er keinen deletären Einfluß. Wie bei den Alkoholen geht der Narkose ein ziemlich ausgesprochenes Erregungsstadium voran. In hohen Gaben tötet er durch Atmungslähmung.

Seine Reizwirkung auf Schleimhäute ist geringer als die des Methylaldehyds, doch immer noch deutlich. Auch in Dampfform wirkt er reizend. Einatmung seiner Dämpfe erzeugt Erstickungsgefühl, Husten, erschwertes Atmen und sogar Stickenfälle.

Zur praktischen Verwendung als Hypnotikum eignet er sich aus den genannten Gründen nicht.

Acetaldehyd ist eine ätherartig, unangenehm, erstickend riechende Flüssigkeit vom sp. Gew. 0,8 und S.P. 20,8°. Mit Wasser ist er in allen Verhältnissen mischbar.

Wesentlich stärker hypnotisch als der Acetaldehyd wirkt seine polymere Modifikation, der Paraldehyd,  $(\text{CH}_2 \cdot \text{CHO})_8$ .<sup>2</sup> Qualitativ verhält er sich wie jener, doch zeigt er ein weit geringeres initiales Erregungsstadium. Er läßt das Herz unbeeinflusst und ist in geringen Gaben ohne Wirkung auf die Atmung. Sein lokalreizender Effekt auf die Schleimhäute ist geringer als beim Acetaldehyd; in verdünnter Lösung ist er sogar wirkungslos nach dieser Richtung. In hohen Gaben ergreift er das verlängerte Mark und lähmt dadurch die Atmung, während das

1) A. Nicolaier, Über Urotropin, Methylenzitrönsäure und methylenzitrönsaures Urotropin [Helmitol (Bayer), Neurotropin (Schering)], Deut. Arch. f. klin. Med. 81, 181 (1904).

2) V. Cervello, Über die physiologische Wirkung des Paraldehyds und Beiträge zu den Studien über das Chloralhydrat, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 16, 285 (1883).

Herz zunächst noch weiter schlägt. Im Gefolge der Asphyxie steht dieses dann still, kann aber in seiner Tätigkeit erhalten werden durch Vornahme künstlicher Atmung. Bei chronischer Vergiftung, beim Kaninchen z. B. bei täglicher Zufuhr von 1,5 bis 2,5 g auf das Körperkilo, treten Magenstörungen, Abmagerung und verschlechterte Herzaktion auf.

Paraldehyd hat als Schlafmittel Eingang in den Arzneischatz gefunden und war eine Zeitlang viel verwendet.

Er ist eine klare, farblose, leicht entzündliche, in Wasser leicht lösliche Flüssigkeit von unangenehmem (scharfem) Geruch und brennendem Geschmack. S. P. 124°, sp. Gew. 0,998 bei 15°. Als Schlafmittel hat er den Vorteil, daß er auch in großen und größten Dosen (bis 20 g im Tag und darüber) von Nebenwirkungen auf andere Organfunktionen, insbesondere die Atmung und das Gefäßsystem, frei ist. Dos.: 3 g, bei Bedarf aber 4 bis 6 g. Der Eintritt des Schlafes erfolgt ca.  $\frac{1}{4}$  Stunde nach der Einnahme. Ein Nachteil des Paraldehydgebrauches besteht in seinem wenig angenehmen Geschmack und dem ausgeprägten, lange anhaltenden, beklemmenden Geruch, der wie andere intensive Sinnesempfindungen in manchen Fällen das Zustandekommen des Schlafes stören oder verhindern kann, weiterhin in dem fuselähnlichen Geruch der Atmungsluft noch lange nach dem Erwachen infolge der Ausscheidung durch die Lungen.

Paraldehyd hat keine kumulative Wirkung. Nur in seltenen Fällen hat der anhaltende Gebrauch übermäßig großer Dosen (z. B. monatelang täglich 30 g und mehr), wie er in der Irrenpraxis notwendig werden kann, zu einer chronischen, dem Alkoholismus ähnelnden Intoxikation (Paraldehydismus) geführt, die jedoch mit dem Aussetzen des Mittels schnell ausheilt.<sup>1</sup> Auch chronischer Mißbrauch in ähnlicher Weise wie von Äthylalkohol, ist in seltenen Fällen beobachtet worden. Die Symptome des Paraldehydismus sind: schlechter Ernährungszustand, Magenstörungen, Tremor der Hände und epileptiforme Anfälle. Die Heilung erfolgt durch Entziehung des Mittels.

Metaldehyd,  $(C_2H_4O)_8$ , dem Paraldehyd isomer, ist für Warmblüter ein starkes Gift. 0,15 g auf das Körperkilo sind für Hunde tödlich. Er löst zunächst Zunahme der Herz- und Atemtätigkeit aus, dann allgemeines Zittern, das sich bis zu klonischen und tonischen Krämpfen, namentlich Trismus und Opisthotonus, steigern kann. Der Tod erfolgt im tetanischen Anfall. Auf Kaltblüter ist er, wohl wegen seiner Unlöslichkeit in Wasser, wirkungslos.

Metaldehyd ist fest, unlöslich in Wasser. Durch Erwärmen setzt er sich in Acetaldehyd um.

Propylaldehyd,  $C_3H_7 \cdot CHO$ , hat namhafte hypnotische Eigenschaften. Er reizt die Schleimhäute energisch.<sup>2</sup>

Dasselbe gilt für Butyl- und Isobutylaldehyd<sup>3</sup>,  $C_4H_9 \cdot CHO$ . Systematische Untersuchungen über die quantitativen Verhältnisse sind nur wenige vorgenommen worden. Die relativen Giftigkeiten für das Schildkrötenherz sind als folgende gefunden worden.<sup>3</sup>

1) Bumke, Paraldehyd und Skopolamin (Hyoscin) als Schlaf- und Beruhigungsmittel für körperlich und geistig Kranke, Münch. med. Wochenschr. (1902), 1958.

2) L. Lewin, s. weiter unten S. 89, Anm. 2.

3) H. M. Vernon, l. c. S. 76, Anm. 4.



Formaldehyd . . .	40,0
Acetaldehyd . . .	1,2
Propylaldehyd . . .	1,0
Isobutylaldehyd . . .	1,8

Das der Oxalsäurereihe zugehörige Glyoxal,  $\text{OHC}-\text{CHO}$ , ist sehr giftig<sup>1</sup>, 0,7 g auf das Körperkilo töten Kaninchen in 24 Stunden. Für den Hund wird die tödliche Dosis zu 0,03 g pro Kilo angegeben. Peroral bewirkt es heftiges Erbrechen, hat also auch örtliche Reizwirkung. Selbst in der Bisulfitverbindung ist es giftig.

Der der Olefinreihe zugehörige Allylaldehyd, das Akrolein,  $\text{CH}_2=\text{CH}\cdot\text{CHO}$ , ist entsprechend dem allgemeinen Verhalten ungesättigter Verbindungen weit toxischer als der gleichviel Kohlenstoffatome enthaltende Acetaldehyd. Vor allem sind seine örtlich reizenden Eigenschaften sehr stark ausgesprochen. Er ist ein starkes Protoplasmagift. Lokal üben schon seine Dämpfe eine heftige Reizwirkung auf alle Schleimhäute aus und rufen starke katarrhalische Entzündungen hervor. Sowohl die Einatmung der Dämpfe wie auch seine subkutane Zufuhr erzeugen in kurzer Zeit heftige Dyspnoe und ausgedehnte pneumonische Prozesse mit hämorrhagischem Charakter.<sup>2</sup> (Die Wirkung in den Lungen bei subkutaner Beibringung ist eine Folge der Ausscheidung des Aldehyds durch die Alveolarepithelien.) Daneben besteht Narkose, in der das Tier bei genügender Dosierung unter Krämpfen zugrunde geht. Diese letztere Wirkung wird im Vergiftungsbild durch die lokalen Reizeffekte weit übertroffen. Die tödliche Dosis beträgt beim Warmblüter 0,15 bis 0,2 g auf das Kilo Körpergewicht subkutan. Die wirksame Dosis liegt aber weit tiefer. Der Tod erfolgt durch systolischen Herz- und Atemstillstand. Das Akrolein wirkt stark erweiternd auf die peripheren Gefäße, was wohl als eine örtliche Reizwirkung auf die Gefäßwandung aufzufassen ist.

Beim Frosch ruft die Einbringung schon kleiner Mengen (einige Tropfen) Akrolein in einen Lymphsack systolischen Herzstillstand hervor, wohl durch direkte Schädigung des Herzmuskels. Daneben bewirkt es motorische und sensible Lähmung mit Aufhebung der Reflexerregbarkeit.

Im allgemeinen kann man sagen, daß der Allylaldehyd pharmakodynamisch dem Formaldehyd nahesteht, ihn aber quantitativ übertrifft.

Akrolein ist eine bei 52,4° siedende, widerlich riechende Flüssigkeit.

Das nächste Homologe, der Krotonaldehyd,  $\text{CH}_3\cdot\text{CH}=\text{CH}\cdot\text{CHO}$ , hat starke örtliche Reizwirkung. Die Gewebe verschorfen an der In-

1) J. Pohl, Über den oxydativen Abbau der Fettkörper im tierischen Organismus, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 37, 413 (1896).

2) L. Lewin, Über die Giftwirkungen des Akrolein, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 43, 351 (1900).

jektionsstelle. Innerlich genommen ist er vor allem ein Respirationsgift. Gaben von 1,2 g auf das Körperkilo subkutan bewirken beim Hund heftige klonische Krämpfe und Tod nach wenigen Minuten unter schwerer Atemnot. Gleiches gilt für das Kaninchen und Meerschweinchen. Nicht letale Gaben verursachen neben Dyspnoe allgemeine Prostration.<sup>1</sup>

Krotonaldehyd ist eine bei 104° siedende, in Wasser ziemlich leicht lösliche Flüssigkeit.

Höhere Aldehyde der Olefinreihe sind pharmakodynamisch nicht untersucht worden. Auch hier wäre es von Interesse, zu wissen, bis zu welchem Gliede der Reihe eine Progression im Sinne der Richardson'schen Regel nachweisbar ist.

Zu den ungesättigten Aldehyden gehört das zwei Doppelbindungen enthaltende Citral,  $\begin{matrix} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{matrix} \text{C} = \text{CH} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \underset{\text{CH}_3}{\text{C}} - \text{CH} \cdot \text{CHO}$ . (Vgl. hierüber

Kap. Terpene.)

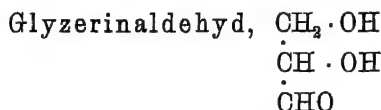
Die aus einer Verbindung von Aldehyden mit Hydroxylamin hervorgehenden Aldoxime, R·N·OH, werden im Kap. III besprochen werden.

#### Oxyaldehyde (Aldole, Aldosen)

Treten in die Aldehyde Hydroxylgruppen ein, so nehmen die spezifischen Aldehydeigenschaften, vor allem die örtliche Reizwirkung, ab, und erfolgt ein mehrfacher Eintritt von Hydroxylen unter Anlagerung an verschiedene Kohlenstoffatome, so finden wir die gleichen Verhältnisse wie bei den Alkoholen: es sinkt dann auch das hypnotische Vermögen beträchtlich und verschwindet schließlich ganz. Durch den Eintritt der Hydroxylgruppen wird der Angriffspunkt am Molekül verschoben.

Glyoxylaldehyd (Glykolaldehyd),  $\text{OH} \cdot \text{CH}_2 - \text{CHO}$ , der einfachste Zucker, steht dem Glyoxal noch nahe, ist aber bedeutend weniger giftig als es. Er tötet Kaninchen in Dosen von 7 g auf das Körperkilo.<sup>2</sup>

Das durch Kondensation zweier Moleküle Acetaldehyd entstehende Aldol,  $\text{CH}_3 \cdot \text{CH} \begin{matrix} \text{OH} \\ \text{CH}_2 \end{matrix} \cdot \text{CHO}$ , wirkt nur noch schwach hypnotisch.

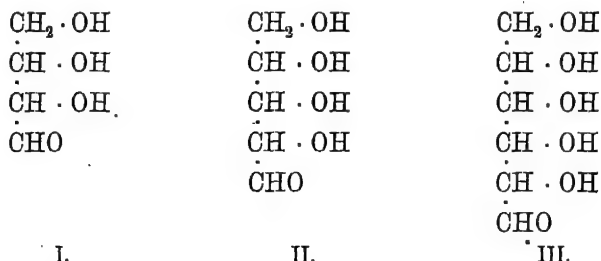


hat kein narkotisches Vermögen mehr.

1) P. Albertoni, Die Wirkung und die Verwandlungen einiger Stoffe im Organismus in Beziehung zur Pathogenese der Acetonämie und des Diabetes, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 18, 239 (1884).

2) P. Mayer, Experimentelle Beiträge zur Frage des intermediären Stoffwechsels der Kohlenhydrate, Zeitschr. f. physiol. Chem. 38, 154 (1903).

Noch höhere Aldosen, Tetrosen (I), Pentosen (II), Hexosen (III) usw.



sind pharmakodynamisch indifferent. Sie spielen als Zuckerarten in der Ernährung und dem Körperchemismus eine Rolle.

### d) Ketone

Die Ketone haben die dynamischen Eigenschaften der Stammkörper. Sie wirken narkotisch, sind aber diesen überlegen. Sie kommen in quantitativer Hinsicht ungefähr den Alkoholen gleich, resp. stehen etwas hinter ihnen zurück. Sie haben gleich ihnen einen herabmindernden Einfluß auf die Atmung und den Blutdruck und verursachen ein initiales Exzitationsstadium.

Die hypnotische Kraft steigt vom Dimethylketon,  $\text{CH}_3 \cdot \text{CO} \cdot \text{CH}_3$ , zum Diäthylketon,  $\text{C}_2\text{H}_5 \cdot \text{CO} \cdot \text{C}_2\text{H}_5$ , nimmt aber dann zum Dipropylketon,  $\text{C}_3\text{H}_7 \cdot \text{CO} \cdot \text{C}_3\text{H}_7$ , wieder ab. Die Progression erfolgt somit nur vom ersten zum zweiten Glied.

Im Gegensatz hierzu ist die exzitierende Wirkung auf das Herz und die Atmung größer beim Dimethylketon als bei der Äthylverbindung.<sup>1</sup>

Dipropylketon erweist sich gegenüber dem Herzen schädlicher als Diäthylketon.

Dimethylketon (Aceton), erzeugt erst in größeren Gaben Schlaf. In geringeren ruft es Trunkenheit hervor und erregt die Herztätigkeit. Es hat eine örtliche Reizwirkung auf die Schleimhäute.

Beim Menschen rufen 15 bis 20 com Aceton keine anderen Erscheinungen als rasch vorübergehende Betäubung hervor. Beim Hund sind Gaben von 1 g auf das Kilogramm Körpergewicht wirkungslos. 4 g pro Kilo erzeugen Rausch. Es verhält sich also ähnlich wie Äthylalkohol.<sup>2</sup> Die tödliche Dosis beträgt für den Hund 8 g auf das Körperkilo, für das Kaninchen 5 g. Aceton reizt die Nieren und verursacht Albuminurie.<sup>3</sup> In toxischer Hinsicht steht es hinter dem Äthylalkohol zurück.

1) P. Albertoni, l. c. s. S. 90, Anm. 1.

2) Erwähnung verdient der Fall eines 12jährigen Knaben, der infolge starker Resorption von Aceton aus einem Verbande am Bein bald nach dem Anlegen des Verbandes mit Unruhe, Erbrechen und tiefem Koma erkrankte (Coßmann, Münch. med. Wochenschr. (1903), 1556.

3) P. Albertoni und G. Pisenti, Über die Wirkung des Acetons und der Acetessigsäure auf die Nieren, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 23, 393 (1887).

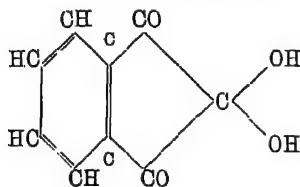
Über die Wirkung höherer Ketone ist nicht viel bekannt. Diäthyl-, Dipropyl-, sowie Methyläthyl-, Methylpropyl-, Äthylpropylketon sind peroral gereicht in Dosen von 0,3 g auf das Körperkilo wirkungslos beim Hund.<sup>1</sup> Diäthylketon hat ausgesprochene Schlafwirkung, Dipropylketon, wie schon erwähnt, geringere.

Diäthylketon ist unter dem Namen Propion als Hypnotikum und allgemeines Anästhetikum empfohlen worden. Doch hat es einen unangenehmen Geschmack. Es ist in Wasser schwer löslich. Noch schwerer löslich ist das Dipropylketon.

Das durch Kondensation zweier Moleküle Aceton entstehende Mesityloxyd,  $\text{CH}_3 \text{CH}_3 \text{C} = \text{CH} \cdot \text{CO} \cdot \text{CH}_3$ , ein substituiertes Keton mit einer Doppelbindung und einer verzweigten Kohlenstoffkette, ruft beim Frosch tiefe Narkose hervor.<sup>2</sup> Nach subkutaner Beibringung der in Wasser unlöslichen, stark nach Pfefferminz riechenden Flüssigkeit in Gaben von 0,05 bis 0,1 g auf das Körperkilo entsteht vollständige Lähmung, verbunden mit Verlangsamung der Herztätigkeit, der später Herzstillstand folgt. Beim Kaninchen rufen 0,3 g auf das Körperkilo subkutan schon nach 25 bis 30 Minuten tiefe, ca. zwei Stunden anhaltende Narkose hervor, mit stark herabgesetzter Reflexfähigkeit. Eine Dosis von 0,6 bis 0,7 g auf das Körperkilo bewirkt außer tiefer Narkose allmähliche Abnahme der Atmung, Verminderung der Pulszahl und völlige Aufhebung der Reflexfähigkeit. Bei Dosen von 1 g tritt Tod ein. Die Substanz reizt die Darmschleimhaut.

Phoron, ein Kondensationsprodukt aus drei Molekülen Aceton,  $\text{CH}_3 \text{CH}_3 \text{C} = \text{CH} \cdot \text{CO} \cdot \text{CH} = \text{C} \begin{smallmatrix} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{smallmatrix}$ , ein fester, in Wasser unlöslicher, in Alkohol und Äther leicht löslicher Körper, bewirkt Darmreizung, auch bei subkutaner Verabreichung, in Folge seiner Ausscheidung durch die Darmschleimhaut. In Dosen von 0,3 g auf das Körperkilo subkutan verursacht es beim Kaninchen Narkose und Tod nach einigen Stunden. Auf Frösche wirkt es wie Mesityloxyd, nur sehr viel langsamer, wohl in Folge seiner Schwerlöslichkeit.

#### Triketohydrindenhydrat (Ninhydrin)



1) G. Fuchs und E. Schultze, Beziehungen zwischen chemischer Konstitution und hypnotischer Wirkung. Eine neue Reihe von Schlafmitteln, Münch. med. Wochenschr. (1904), 1102.

2) L. Lewin, Über das Verhalten von Mesityloxyd und Phoron im Tierkörper im Vergleich zu Aceton, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 56, 346 (1907).

ist ein Protoplasmagift. 0,05 g auf 100 g Maus subkutan bewirken tiefe Narkose und Tod noch nach zwei Stunden.<sup>1</sup>

Stärker hypnotisch als Ketone wirken die aus einer Verbindung von Ketonen mit Hydroxylamin hervorgehenden Ketoxime. Ihre Wirkungsintensität wächst mit zunehmender Molekulärgröße der angeglie-



erten Alkyle.<sup>2</sup> Dimethylketoxim (Acetoxim),  $\text{H}_3\text{C}-\overset{\parallel}{\text{C}}-\text{CH}_3$ , wirkt schwächer als Methyläthylketoxim. Von letzterem erzeugen 0,3 g auf das Körperkilo beim Hund innerhalb zwanzig Minuten zweistündigen Schlaf.

Methylpropylketoxim ruft bei gleicher Dosierung in der gleichen Zeit 3 bis 4 stündigen und Diäthylketoxim 5 bis 6 stündigen Schlaf hervor. Äthylpropylketoxim löst innerhalb weniger Minuten äußerst tiefen Schlaf aus, zu dem nach zwei Stunden sich Krämpfe hinzugesellen. Dipropylketoxim erzeugt nach  $\frac{3}{4}$  bis  $\frac{5}{4}$  Stunden einen über 7 Stunden andauernden Schlaf.

Der praktischen Verwendbarkeit der Ketoxime stellt sich ihre Reizwirkung auf den Verdauungsstraktus hindernd in den Weg. Sie verursachen Magen- und Darmkrämpfe und Durchfall, die höheren Glieder auch Blutungen in der Magen- und Darmschleimhaut. Hydroxylaminwirkung kommt nicht zum Ausdruck.

### Oxyketone (Ketosen)

Der Eintritt von Hydroxylgruppen in die Ketone hat den gleichen Effekt auf ihre pharmakologischen Eigenschaften, wie bei den Aldehyden. Treten mehrere Hydroxyle an verschiedene Kohlenstoffatome heran, so werden die Körper pharmakodynamisch indifferent. Unter den Ketosen sind die sechs kohlenstoffhaltigen (Zucker) Nahrungsmittel für den Menschen und die Wirbeltiere.

### e) Äther

Die Substitution des Hydroxylwasserstoffs eines Alkohols durch ein Alkyl verleiht der Verbindung eine höhere Wirksamkeit. Äther sind wirksamer als Alkohole. In qualitativer Hinsicht bleibt die Wirkung die gleiche. Die Äther sind somit auch wirksamer als ihre Stammkörper, die Paraffine. Im übrigen gleicht die Art der Narkose der der Alkohole, bloß, daß die Äther als flüchtigere Substanzen rascher zur Resorption kommen und prompter wirken, wie auch ihre Wirkung vergänglicher ist. Wie bei den Alkoholen, speziell dem Äthylalkohol, ist die Einwirkung auf die Großhirnrinde schon ausgesprochen zu einer Zeit, da

1) O. Löw, Über die Giftwirkung des Nynhydrins, Biochem. Zeitschr. 69, 111 (1915).

2) Fuchs und Schultze, l. c. S. 92, Anm. 1.

die vitalen Zentren des verlängerten Markes noch kaum ergriffen sind, d. h. es besteht tiefe Narkose, während der Blutdruck und die Respiration wenig beeinflußt sind. Auch sind die Reflexe anfangs nur wenig herabgesetzt. Bei tiefer werdender Narkose wird die Reflextätigkeit vermindert bis aufgehoben und bei noch tieferer werden auch das Vasomotoren- und Respirationszentrum gelähmt.

Die Äther sind flüchtige, neutrale Flüssigkeiten, nur wenig in Wasser löslich. Die höheren Glieder sind feste Körper. Die Siedepunkte sind viel niedriger, als die der entsprechenden Alkohole. Chemisch sind sie wenig reaktionsfähig, da alle Wasserstoffatome an Kohlenstoff gebunden sind.

Das erste Glied der Reihe, der Methyläther (Dimethyläther),  $\text{CH}_3\text{-O-CH}_3$ , bewirkt sehr rasche und tiefe Narkose. Sie ist aber sehr vergänglicher Natur. In der praktischen Medizin hat er keine Verwendung gefunden.

Weniger vergänglich ist die Wirkung des Äthyläthers (Diäthyläther)  $\text{C}_2\text{H}_5\text{-O-C}_2\text{H}_5$ . Sie ist, wie die der Äther im allgemeinen, fast ausschließlich auf die sensorischen Zentren gerichtet, während der Kreislauf und die Atmung selbst bei fortgeschrittener Narkose nur relativ wenig leiden. Die initiale motorische Erregung ist, wie bei der Äthernarkose im allgemeinen, gering. Doch bestehen individuelle Unterschiede. Namentlich sind an Äthylalkohol gewöhnte Individuen leichter und stärker erregbar als andere. Es rührt dieses Verhalten daher, daß bei solchen Menschen es größerer Ätherdosen bedarf, um den gleichen Effekt auszulösen. Im zweiten Stadium der Ätherwirkung erstreckt sich die völlig ausgebildete Narkose auf alle Funktionen des Großhirns und die reflexvermittelnden Apparate des Rückenmarks, und im dritten wird das Vasomotoren- und Respirationzentrum gelähmt. Dann tritt Tod durch Atmungsstillstand ein, während das Herz noch ausreichend arbeitet. Gleich den Alkoholen übt Äther eine depressive Wirkung auf das Herz aus. Während des Exzitationsstadiums ruft der Äthyläther, namentlich wenn er direkt in die Blutbahn eingeführt wird, Blutdruckerhöhung hervor, bedingt durch Erregung des Vasomotorenzentrums.<sup>1</sup> Hierauf beruht seine Wirkung als Analeptikum.

Der im Jahre 1848 durch Jackson in die medizinische Praxis eingeführte Äthyläther ist das zurzeit meist gebrauchte allgemeine Anästhetikum bei chirurgischen Eingriffen. Er stellt ein ideales Narkotikum dar. Die Narkose tritt rasch ein und hört wieder rasch auf. Dieser Umstand ist seinem niederen Siedepunkt (35°) zu verdanken. Seine schädliche Wirkung auf das Herz ist die geringste unter allen Inhalationsanästhetica. Sein Hauptnachteil besteht in der starken lokalen Reizung der Respirationswege und der dadurch entstehenden, mitunter gefährlich werdenden Bronchialsekretion. Ein geringerer Nachteil ist seine große Flüchtigkeit, die die Unterhaltung der Narkose unter Umständen erschwert.

1) J. Derouaux, Nouvelles recherches sur l'action physiologique de l'éther sulfurique, Arch. internat. de Pharmacodyn. 19, 63 (1909).

Der Äthyläther wirkt auch auf sensible Nervenendigungen; darum ist er auch als Lokalanästhetikum verwendbar. Doch wird er als solches heutzutage kaum gebraucht.

Über das Verhalten der höheren Äther liegen keine ausführlichen Angaben vor. Nur so viel ist bekannt, daß mit steigendem Kohlenstoffgehalt die Wirksamkeit abnimmt.

Gemischte Äther, wie Methyl-Äthyläther,  $\text{CH}_3 \cdot \text{O} \cdot \text{C}_2\text{H}_5$ , verhalten sich wie einfache. Letzterer siedet bei  $11^\circ$ .

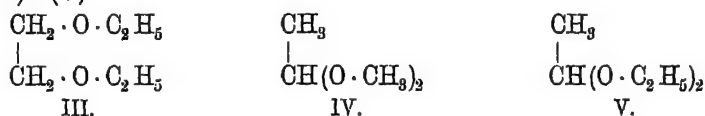
Äther mehrwertiger Alkohole wirken, wie die der einwertigen, narkotisch und zwar nicht nur solche, welche zwei Sauerstoffatome am gleichen Kohlenstoffatom tragen, sondern auch solche, bei denen je ein Sauerstoffatom an mehrere Kohlenstoffatome gebunden ist.

Zu nennen sind der Methylendimethyläther (Methylal) (I) und der Methylendiäthyläther (II)

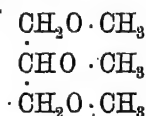


Beim Kaninchen verursachen 2,5 ccm des letzteren auf das Körperkilo peroral zweistündigen Schlaf.<sup>1</sup>

Als fernere Äther sind zu nennen der Äthylendiäthyläther (III), der Äthylidendimethyläther (IV), der Äthylidendiäthyläther (Acetal)<sup>2</sup> (V).



desgleichen der Glycerinäther<sup>3</sup>



Die Äther unterscheiden sich somit grundsätzlich von den Alkoholen, da die mehrwertigen Alkohole ohne narkotische Wirkung sind. Die Alkylierung verleiht ihnen demnach narkotische Kraft.

Methylal ist als Schlafmittel empfohlen worden. Dos. 2 bis 4 g. Doch hat es sich wegen seiner schwachen und kurzdauernden Wirkung, seiner Reizwirkung auf die

1) G. Dieballa, Über die quantitative Wirksamkeit verschiedener Stoffe der Alkohol- und Chloroformgruppe auf das Froschherz, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 31, 137 (1894).

2) Methylal und Acetal, beide unter der Bezeichnung Acetale zusammengefaßt, werden chemisch zu den Aldehyden gerechnet, mit denen sie Reaktionen gemein haben. Sie entstehen aus einer Verbindung von Alkohol und Aldehyd unter Austritt von Wasser,

$$\text{CH}_3 \cdot \text{CHO} + 2\text{C}_2\text{H}_5 \cdot \text{OH} \rightarrow \text{CH}_3 \cdot \text{CH}(\text{OC}_2\text{H}_5)_2 + \text{H}_2\text{O}.$$

3) H. Meyer, l. c. S. 10, Anm. 1.

Schleimhäute und seines ungünstigen Effektes auf die Herztätigkeit in der Praxis nicht eingebürgert.<sup>1</sup>

Der Äthylidendimethyläther (Dimethylacetal),  $\text{CH}_3 \cdot \text{CH}(\text{O} \cdot \text{CH}_3)_2$ , wurde mit Chloroform ( $\frac{1}{2}$  Vol.) gemischt als Inhalationsanästhetikum empfohlen.<sup>2</sup> Er hat aber keine ausgedehnte Verwendung gefunden.

Äthylidendiäthyläther (Acetal),  $\text{CH}_3 \cdot \text{CH}(\text{O} \cdot \text{C}_2\text{H}_5)_2$ , ist gleich Methylal als Schlafmittel empfohlen worden.<sup>1</sup> Doch hat er die gleichen Nachteile wie dieser.

## f) Säuren

### a) Karboxylverbindungen

Die aliphatischen Karbonsäuren besitzen nur in sehr geringem Grade die physiologischen Eigenschaften der Stammkörper. In geringen und mittleren Dosen sind sie, als Natronsalze gereicht, narkotisch wirkungslos. Nur in großen bewirken sie Schläfrigkeit, Somnolenz und Schlaf.<sup>3</sup> Diese Wirkung ist ausgesprochener beim ersten Glied der Reihe, der Ameisensäure, als bei der Essigsäure und den folgenden Gliedern. Von der Essigsäure an steigt dann die Wirksamkeit mit zunehmender Länge der Kohlenstoffkette. Es herrscht somit die gleiche Gesetzmäßigkeit wie bei den einfachen Kohlenwasserstoffen, den Alkoholen usw. Das Schema der steigenden Wirkung ist: Essigsäure < Propionsäure < Buttersäure < Baldriansäure usw.

Die Ausnahmestellung der Ameisensäure hängt mit ihrer aldehydischen Natur zusammen.

Auch chemisch unterscheidet sie sich vielfach von den anderen Gliedern der Reihe. Sie ist ein starkes Reduktionsmittel und bildet zum Unterschied mit den anderen Säuren kein Chlorid. Sie ist eine viel stärkere Säure als Essigsäure. Auch ihr Nitril (HCN) hat Säureeigenschaften.

In freiem Zustande besitzen alle Karbonsäuren bei genügender Konzentration ähnlich wie auch die anorganischen Säuren, lokale Reiz- und Ätzwirkung. Sie wirken protoplasmaschädigend und dementsprechend antiseptisch. Diese Eigenschaft ist bedingt durch die Gegenwart freier Wasserstoffionen, stellt also nichts Spezifisches dar. Je größer die elektrolytische Dissoziation, um so stärker die Reiz- und antiseptische Wirkung. Die niedersten Säuren sind die wirksamsten, mit dem Ansteigen ihrer Molekulargröße nimmt die Wirksamkeit ab.<sup>4</sup>

Unter den aliphatischen Karbonsäuren sind in bezug auf Narkosevermögen auch jene praktisch so gut wie wirkungslos, welche eine ver-

1) A. Langgard, Über Methylal, Therap. Monatsh. (1888) 24. — v. Krafft-Ebing, Über subkutane Methylalinjektionen bei Delirium Tremens, ebenda 55.

2) v. Mering, Über die hypnotisierende und anästhesierende Wirkung der Acetale, Berl. klin. Wochenschr. (1882), Nr. 43.

3) H. Mayer, Untersuchungen über eine toxische Wirkung der niederen Fettsäuren, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 21, 119 (1886).

4) T. R. Duggan, Americ. chem. Journ. 7, 62.



zweigte Kohlenstoffkette haben. Z. B. Dimethylelessigsäure (Isobuttersäure),  $\begin{smallmatrix} \text{CH}_3 \\ | \\ \text{CH}_3 \end{smallmatrix} \text{CH} \cdot \text{COOH}$ , oder die mit einer dreifach verzweigten Kette

versehene Dimethyläthylelessigsäure<sup>1</sup>,  $\begin{smallmatrix} \text{CH}_3 \\ | \\ \text{CH}_3 \end{smallmatrix} \text{C} \cdot \text{COOH}$ , welche sich

von dem narkotisch so wirksamen Amylen ableitet. Erst in Dosen von 2 g auf das Körperkilo macht sie beim Kaninchen Schlaf. Es vermag also auch das sonst so stark disponierende Moment der Häufung von Alkylgruppen um ein zentrales Kohlenstoffatom herum den physiologisch negativierenden Einfluß der Karboxylgruppe nicht zu paralysieren.

Ebensowenig hat die Angliederung der sonst die Wirksamkeit in besonders günstigem Sinne beeinflussenden Äthylgruppen einen Effekt.

Diäthylelessigsäure,  $\begin{smallmatrix} \text{C}_2\text{H}_5 \\ | \\ \text{C}_2\text{H}_5 \end{smallmatrix} \text{CH} \cdot \text{COOH}$ , ist praktisch narkotisch wirkungslos. Höhere Homologe sind nicht untersucht.

Der Eintritt einer Hydroxylgruppe in das Säureradikal hebt den (im pharmakologischen Sinne) negativierenden Einfluß des Karboxyls nicht wesentlich auf. Unter den Oxysäuren (Alkoholsäuren) bewirkt Glykolsäure,  $\text{OH} \cdot \text{CH}_2 - \text{COOH}$ , als Natronsalz gereicht, zwar in Dosen von ca. 1 g auf das Körperkilo beim Hund leichte Schlafsucht.<sup>2</sup> Beim nächst höheren Homologen ist aber eine solche Wirkung nicht mehr zu

beobachten.  $\alpha$ -Milchsäure,  $\begin{smallmatrix} \text{CH}_3 \\ | \\ \text{CH} \cdot \text{OH} \\ | \\ \text{COOH} \end{smallmatrix}$ , soll sogar hinter der Propionsäure

zurückstehen.  $\beta$ -Oxypropionsäure scheint nicht untersucht worden zu

sein. Desgleichen nicht  $\alpha$ -Oxybuttersäure,  $\begin{smallmatrix} \text{CH}_3 \\ | \\ \text{CH}_2 \\ | \\ \text{CH} \cdot \text{OH} \\ | \\ \text{COOH} \end{smallmatrix}$ . Eine namhafte

Wirkung dürfte der  $\beta$ -Oxybuttersäure, nach den Erfahrungen beim schweren Diabetes mellitus zu schließen, wo sie im Blute in größerer Menge vorkommt, nicht zukommen. Immerhin sind in der Reihe der Oxysäuren systematische Untersuchungen noch zu wünschen. Namentlich wäre die Ausnahmestellung der Glykolsäure, falls sie sich als solche erweist, zu erklären. Es scheint zunächst für sie keinen plausiblen Grund zu geben.

1) Die von Schneegans und v. Mering (Therap. Monatsh. [1892], 231) aufgestellte Behauptung, nach der diese Säure namhaft narkotisch wirke, ist später von v. Mering zurückgenommen worden (E. Fischer und J. v. Mering, Über eine neue Klasse von Schlafmitteln, Therap. d. Gegenw. [1903], 97).

2) J. Pohl, l. c. s. S. 89, Anm. 1.

Wie wenig die bisher vorliegenden Beobachtungen zu einem hinreichenden Verständnis führen, zeigt der Umstand, daß z. B. für die zweifach äthylierte Glykolsäure, die Diäthylglykolsäure,  $\text{C}_2\text{H}_5\text{C}(\text{CH}_2\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{COOH}$ , physiologische Wirkungslosigkeit angegeben wird, wiewohl von ihr zum mindesten gleiche Wirksamkeit wie für Glykolsäure vorausgesetzt werden dürfte.

Es mag einschaltend bemerkt werden, daß für Oxy Säuren eine stärkere allgemeine Giftwirkung (Protoplasmaschädigung gemessen am Froschmuskel) festgestellt wurde, als für nicht oxydierte Säuren. Hierbei soll die  $\alpha$ -Oxybuttersäure wirksamer sein als die  $\beta$ -Oxybuttersäure.<sup>1</sup> Es fragt sich, ob hierbei nicht physikalische Momente eine Hauptrolle spielen.

Durch den Eintritt mehrerer Hydroxyle wird der Charakter der Säuren in gleichem Sinne beeinflußt wie der der Alkohole. Säuren mit mehreren Hydroxylen, und zwar mit je einem an einem Kohlenstoffatom,

sind physiologisch indifferent. Glycerinsäure,  $\text{CH}_2\text{OH}\cdot\text{CH}(\text{OH})\cdot\text{COOH}$ , Glykonsäure,  $\text{CH}_2\text{OH}\cdot\text{CH}(\text{OH})\cdot\text{COOH}$ , sind wirkungslos.

Aldehydsäuren verhalten sich physiologisch wie Alkoholsäuren. Glyoxylsäure,  $\text{CHO}\cdot\text{COOH}$ , gleicht in ihrer Wirkung der Oxalsäure.<sup>2</sup> Dies rührt daher, daß sie im Organismus zu letzterer oxydiert wird. In quantitativer Hinsicht steht sie dieser nach, was sich daraus erklären läßt, daß eben für die Umwandlung in Oxalsäure eine gewisse Zeit erforderlich ist. Glyoxylsäure bewirkt in Dosen von 0,3 g ihres Natronsalzes auf das Körperkilo subkutan beigebracht beim Hund Apathie, Erbrechen, Sinken des Blutdruckes, Verlangsamung der Pulsfrequenz durch Schädigung des Herzmuskels, vorübergehenden Respirationsstillstand, Albuminurie, mitunter heftige Krämpfe und nach einigen Tagen Tod durch primären Herzstillstand. Gaben von 1 g auf das Körperkilo verursachen Tod in wenigen Stunden. Pathologisch-anatomisch findet man dasselbe Bild wie bei der Oxalsäurevergiftung (siehe diese). Auch die subakute und chronische Vergiftung ähnelt der durch Oxalsäure.

Höhere Homologe der Glyoxylsäure sind physiologisch nicht untersucht.

1) L. Karozag, Studien über die Giftwirkung der isomeren Butter- und Oxybuttersäuren auf das Muskel- und Nervenmuskelpräparat des Frosches, Zeitschr. f. Biol. 58, 93 (1910).

2) O. Adler, Wirkung der Glyoxylsäure auf den Tierkörper, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 56, 207 (1907). — E. Starkenstein, Über experimentell erzeugten Pulsus alternans, Zeitschr. f. exp. Path. u. Therap. 4, 684 (1907).

CHO

Unter den Oxyaldehydsäuren ist Glykuronsäure,  $(\text{CHOH})_4$ ,

COOH

physiologisch geprüft, resp. aus ihrem häufigen Vorkommen im Stoffwechsel, wo sie vom Organismus zum Entgiften different wirkender Stoffe (siehe Anhang) herangezogen wird, ist zu entnehmen, daß sie pharmakologisch indifferent ist. Das entspricht ja auch dem Verhalten der entsprechenden, nicht karboxylierten Verbindungen, den Aldosen.

Unter den zweibasischen Säuren nimmt die Oxalsäure,  $\text{HOOC}-\text{COOH}$ , eine Sonderstellung ein, sie ist ein starkes Gift, auch in Form ihres Natronsalzes. Die Giftigkeit beruht auf ihrer kalziumfällenden Eigenschaft. Dadurch wird das für das Zelleben so wichtige Kalzium dem Organismus entzogen. Das durch Oxalsäure hervorgerufene Vergiftungsbild<sup>1</sup> umfaßt hauptsächlich eine Herabsetzung der Herztätigkeit, bedingt durch Schädigung des Herzmuskels, Verminderung der Respirationstätigkeit, Erbrechen, allgemeine klonische Krämpfe, gesteigerte Reflexerregbarkeit, Paresen, Parästhesien und eine Schädigung der Nieren. Der Tod erfolgt im Kollaps durch primären Herzstillstand.

Als tödliche Dosis wird für den Menschen 4 bis 5 g des Natronsalzes angegeben. Für die freie Säure kommt noch starke lokale Ätzwirkung in Betracht. Durch Zufuhr von Kalziumsalzen kann die Vergiftung im Tierversuch bei geeigneter Anordnung wieder rückgängig gemacht werden.<sup>2</sup>

Die übrigen Glieder der Reihe verhalten sich wie die einbasischen Säuren. In kleinen Dosen sind sie indifferent. Das ist nachgewiesen für

COOH	COOH	COOH
Malonsäure, $\text{CH}_2$	Bernsteinsäure, $\text{CH}_2$	u. Glutarsäure, $\text{CH}_2$
COOH	CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub>
	COOH	CH <sub>2</sub>
		COOH

Durch den Austausch der beiden Methylenwasserstoffe der Malonsäure gegen Äthylgruppen läßt sich die physiologische Wirksamkeit

nicht wesentlich erhöhen. Diäthylmalonsäure,  $\text{C} : (\text{C}_2\text{H}_5)_2$ , hat sich

in allerdings kleinen Dosen als unwirksam erwiesen. Auch in dieser Reihe wären aber systematische Untersuchungen am Platze.

1) R. Kobert und B. Küßner, Die experimentellen Wirkungen der Oxalsäure, Virchows Arch. 78, 209 (1879). — R. Koch, Über die Wirkung der Oxalate auf den tierischen Organismus, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 14, 153 (1881).

2) H. Janusohke, Über die Aufhebung der Oxalsäure-Vergiftung am Frosch und das Wesen der Oxalsäure-Wirkung, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 61, 363 (1909).

$\begin{array}{c} \text{COOH} \\ | \\ \text{CH}\cdot\text{OH} \\ | \\ \text{CH}\cdot\text{OH} \\ | \\ \text{COOH} \end{array}$

Für die Weinsäure, ist nachgewiesen, daß die vier ver-

schiedenen Modifikationen sich bei intraperitonealer Zufuhr verschieden verhalten. l-Weinsäure ist giftiger als d-Weinsäure, diese ist giftiger als r-Weinsäure (Traubensäure) und diese ist giftiger als die i-Säure. die Mesoweinsäure (die ein optisch l-aktives und ein optisch d-aktives Kohlenstoffatom enthält. Das Verhältnis der Toxicität von l-Weinsäure: d-Weinsäure: Traubensäure: Mesoweinsäure ist wie 31:14:8:6.<sup>1</sup> Es scheint, als ob der Giftigkeitsgrad von der Intensität abhängt, mit der die Säuren den Kalk den Körpergeweben entziehen.<sup>2</sup>

Auch die Citronensäure wirkt auf die Dauer giftig durch Kalkentziehung.<sup>3</sup>

Die Wirksamkeit der Ketonsäuren hängt von der gegenseitigen Stellung der Carbonyl- und der Carboxylgruppe ab. Acetessigsäure,  $\text{CH}_3\cdot\text{CO}\cdot\text{CH}_2\cdot\text{COOH}$ , ist unbeständig und wird leicht in Aceton und Essigsäure gespalten. Pharmakologisch ist sie unwirksam, nur schädigt sie, wie Aceton, das Nierenepithel.<sup>4</sup> Lävulinsäure,  $\text{CH}_3\cdot\text{CO}\cdot\text{CH}_2\cdot\text{CH}_2\cdot\text{COOH}$  ( $\beta$ -Acetylpropionsäure), ist viel beständiger und ist gänzlich wirkungslos.<sup>5</sup>

Der negativierende Charakter der Carboxylgruppe macht sich auch in der Reihe der sonst mit intensiveren physiologischen Eigenschaften begabten ungesättigten Verbindungen geltend.

Akrylsäure,  $\text{CH}_2=\text{CH}\cdot\text{COOH}$ , ist nur wenig wirksam. Dasselbe gilt für Krotensäure,  $\text{CH}_3\cdot\text{CH}=\text{CH}\cdot\text{COOH}$ . 1 bis 2 g als Natronsalz Kaninchen peroral eingeführt haben keine sichtliche Wirkung.<sup>6</sup> Ebenso verhält sich Allylessigsäure,  $\text{CH}_2=\text{CH}\cdot\text{CH}_2\cdot\text{CH}_2\cdot\text{COOH}$ , während wir doch gesehen haben, daß Allylalkohol stark toxische Eigenschaften hat.

Unter den Säuren der Olefinreihe gibt es solche, welche mit spezifischen, mit den Grundeigenschaften der Kohlenwasserstoffe scheinbar nicht in direktem Zusammenhang stehenden physiologischen Eigenschaften begabt sind. So hat Ölsäure,  $\text{C}_{18}\text{H}_{34}\text{O}_2$ , die Eigenschaft, die roten

1) C. Chabrié, Sur la toxicité des acides tartriques stéréoisomères et sur une formule générale pour mesurer le pouvoir toxique, *Compt. rend. de l'Acad. des sciences* 116, 1410 (1893).

2) M. Chiò, Sulla diversa tossicità degli acidi stereoisomeri tartarici, *Arch. internat. de Pharmacodyn.* 22, 73 (1912).

3) E. v. Vietinghoff-Scheel, Zur Giftwirkung des neutralen citronensauren und weinsauren Natriums usw., *Arch. internat. de Pharmacodyn.* 10, 145 (1902).

4) Albertoni und Pisenti, l. c. s. S. 91, Anm. 3.

5) W. Weintraud, Über die Beziehungen der Lävulinsäure zur Acetonurie, *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.* 34, 367 (1894).

6) P. Albertoni, l. c. s. S. 90, Anm. 1.

Blutkörperchen aufzulösen, und zwar sowohl in vitro<sup>1</sup>, wie in vivo, und bei chronischer Zufuhr anämische Zustände bei Tieren (Hunden und Kaninchen) herbeizuführen.<sup>2</sup> Hierzu sind größere Dosen notwendig, etwa 0,5 g auf das Körperkilo.

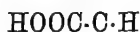
Ölsäure soll ferner, als Natronsalz, lähmend auf das Herz wirken. Dies geschieht durch Kalkentziehung aus dem Herzmuskel.<sup>3</sup>

Wie sich die der Ölsäure geometrisch isomere Ellaidinsäure verhält, ist nicht untersucht. Es wäre von besonderem Interesse, zu erfahren, ob sie gleichfalls hämolytisch wirkt. Auch über Erukasäure,  $C_{22}H_{42}O_2$ , und ihre geometrisch Isomere, die Brassidinsäure, scheinen keine Untersuchungen vorzuliegen.

Die zweifach methylierte und schwefelhaltige Dimethyloxythiolerukasäure,  $C_{21}H_{38}(CH_3)_2 \cdot OH \cdot COSH$ , resp. eine als solche angesehene, mit Sicherheit in ihrer Konstitution noch nicht ermittelte Säure, die aus Staphylokokkenreinkulturen erhalten wurde, hat gleich der Ölsäure hämolytische Eigenschaften.<sup>4</sup> Daraus möchte man schließen, daß es sich um eine allgemeine Gruppeneigenschaft handelt.

Die der Acetylenreihe zugehörige, also eine dreifache Bindung enthaltende Propiolsäure,  $CH \equiv C \cdot COOH$ , scheint pharmakologisch nicht geprüft worden zu sein.

Was die Eigenschaften der ungesättigten zweibasischen Säuren anbelangt, so besteht ein dynamischer Unterschied zwischen den beiden geometrisch isomeren vierkohlenstoffatomigen Säuren. Die Maleinsäure (I) ist für höhere Tiere giftiger, als die Fumarsäure (II).<sup>5</sup>



I.

II.

Erstere ist sehr labil, sie läßt sich durch bloßes Kochen mit Wasser in die stabile Fumarsäure umwandeln.

Die Säuren sind meist als Salze und zwar Alkalisalze, spez. Natronsalze geprüft worden, um jede Säurewirkung als solche auszuschließen. Die Darreichung der freien Säuren hätte übrigens auch die Bildung von Natronsalzen aus dem Natron der Körpersäfte zur Folge. Größeren Mengen von Natronsalzen der Fettsäuren kommt nun eine besondere

1) E. S. Faust und C. W. Tallqvist, Über die Ursachen der Bothriocephalus-anämie, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 57, 367 (1907).

2) E. S. Faust (und Schmincke), Über chronische Ölsäurevergiftung, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., Suppl.-Bd., 1908, 171.

3) H. Friedenthal, Über die Giftwirkung der Seifen und der anderen kalk-fällenden Mittel, Arch. f. (Anat. u.) Physiol. (1901), 145.

4) L. Burckhardt, Über ein chemisch charakterisierbares Hämolyisin bakteriellen Ursprungs, Oxydimethylthiolerukasäure, das Hämolyisin des Bact. putrid., Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 63, 107 (1910).

5) T. Ishizuka, Über das physiologische Verhalten von Malein- und Fumarsäure, Jahresber. f. Tierchem. 26, 97 (1896).

Wirkung zu, die jedoch nicht spezifischer Natur ist, sondern eine allgemeine Natronsalzwirkung darstellt, die z. B. auch dem Chlornatrium eigen ist. Werden Mengen von etwa 2 g Chlornatrium auf das Kilo-Tier intravenös appliziert, so stellt sich alsbald Mattigkeit ein. Dosen von 2,5 g pro Kilo führen zum Tode in  $\frac{1}{2}$  bis 1 Stunde unter zunehmender Mattigkeit, Pulsverlangsamung und erschwelter Respiration. Bei der Sektion findet man seröse Ergüsse in den Körperhöhlen und Lungenödem. Es handelt sich um eine Massenwirkung, die wohl physikalisch-chemischer Natur sein mag; jedoch nicht als einfache Wasserentziehung aus den Geweben zu deuten ist.

Ganz gleich verhalten sich nun Salze der niederen Fettsäuren. Und wie bei den verschiedenen anorganischen Anionen die Wirkung quantitativ verschieden ist, so auch bei den verschiedenen Fettsäuren.<sup>1</sup> Am indifferentesten scheint sich das milchsaure Natrium zu verhalten, dann folgen das essigsäure und propionsäure Salz. Sehr deutlich ist die Wirkung beim buttersäuren, am ausgesprochensten beim baldriansäuren Salz. Auch das ameisensäure Salz zeigt die gleiche Wirkung.

$\beta$ ) Von den Sulfosäuren,  $R \cdot SO_2 \cdot OH$ , soll später die Rede sein. Sie sind physiologisch noch indifferenter als die Karbonsäuren.

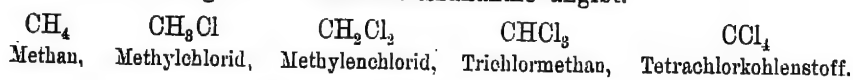
### g) Halogenhaltige Kohlenwasserstoffe

Die Einführung von Halogen in aliphatische Kohlenwasserstoffe steigert ihre physiologischen Grundeigenschaften. Es gilt dies besonders für Chlor und Brom, weniger für Jod und nicht für Fluor.

Die Halogenderivate der Kohlenwasserstoffe sind auch als Ester der Halogenwasserstoffsäuren aufzufassen. Die niedrigen Glieder der Reihe sind bei gewöhnlicher Temperatur Gase. Die folgenden sind ätherische, angenehm riechende, in Wasser fast unlösliche Flüssigkeiten. Die Chloride siedeten  $20^\circ$  bis  $28^\circ$  tiefer als die entsprechenden Bromide und diese  $28^\circ$  bis  $34^\circ$  tiefer als die Jodide. Ihre Beständigkeit nimmt ab von den Chloriden über die Bromide zu den Jodiden und dementsprechend steigt in derselben Reihenfolge ihre Reaktionsfähigkeit.

### $\alpha$ ) Chlorhaltige Kohlenwasserstoffe

Mit der Anzahl der eingetretenen Chloratome nimmt die hypnotische Kraft der aliphatischen Kohlenwasserstoffe zu. So wächst die nur geringe Wirkung des Methans vom Methylchlorid über das Methylenchlorid zum Trichlormethan (Chloroform) und von diesem zum Tetrachlorkohlenstoff. Wir haben also folgendes Schema, wobei der Pfeil die Richtung der Wirksamkeitszunahme angibt.



→

In gleichem Maße wie die hypnotische Kraft nimmt die depressive Wirkung auf die vitalen Zentren des verlängerten Markes und die motorischen Herzganglien zu. Die Atmung und die Herz- und Gefäßtätigkeit nehmen ab. Insbesondere wird die Herztätigkeit in ziemlich starker Progression verschlechtert. So bewirkt Chloroform schon in vier-

<sup>1</sup>) Hoh. Mayer, l. c. S. 96, Anm. 3.

mal geringerer Molekularkonzentration als Methylenchlorid Stillstand des Froschherzens.<sup>1</sup>

Methylchlorid (Chlormethyl),  $\text{CH}_3\text{Cl}$ , bei gewöhnlicher Temperatur gasförmig (S.P.  $-22^\circ$ ), gibt bei Tieren eingeatmet langdauernde Narkose. Am Menschen wurde es als Anästhetikum versucht<sup>2</sup>, doch hat es sich für die Therapie nicht als geeignet erwiesen.

Methylenchlorid (Methylendichlorid, Dichlormethylen),  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , eine bei  $42^\circ$  siedende Flüssigkeit betäubt rascher als das Monochlorid.<sup>3</sup> Es hat in den siebenziger Jahren des verfloßenen Jahrhunderts praktische Verwendung gefunden, ist aber wieder aufgegeben worden.<sup>4</sup> Es wirkt stark verlangsamen auf die Atem- und Herztätigkeit und macht Speichelfluß.

Trichlormethan, Chloroform,  $\text{CHCl}_3$ , wirkt rascher und stärker und auch andauernder als das vorhergehende. Unter allen Chlorderivaten des Methans eignet es sich am besten zur praktischen Verwendung. Im Jahre 1852 durch Simpson in die Praxis eingeführt, ist es früher allgemein als Inhalationsanästhetikum gebraucht worden. Doch ist es nicht frei von deletären Wirkungen auf die Atmung und namentlich das Herz, dessen motorische Ganglien es lähmt.<sup>5</sup> Ja es ist unter allen gebräuchlichsten Inhalationsanästhetica dasjenige, das die stärkste deletäre Wirkung auf das Herz hat. In nicht gar seltenen Fällen verursacht es Herztod. Aus diesem Grunde steht es heute im Gebrauch etwas zurück, wenngleich es in der chirurgischen Praxis noch vielfach verwendet wird.

Beim Tetrachlorkohlenstoff (Perchlormethan),  $\text{CCl}_4$ , treten die Giftwirkungen auf das Herz und die Atmung sehr in den Vordergrund, auch reizt er die Tracheal- und Bronchialschleimhaut. Er ist darum nur für leichte und kurzdauernde Narkosen brauchbar. Seine Gefährlichkeit besteht darin, daß der Abstand von der Empfindungslosigkeit zum Tode sehr klein ist.<sup>6</sup> Er stellt eine bei  $77^\circ$  siedende Flüssigkeit von chloroformähnlichem Geruch dar.  $D=1,63$ .

Von besonderem Interesse ist, daß die schädlichen Wirkungen auf das Herz- und die Atem- und Gefäßtätigkeit bei den vier Chlorderivaten des Methans ungleich stark hervortreten und zwar nicht etwa mit dem

1) R. Zoepffel, Über die Wirkungsgrade narkotisch wirkender gechlorter Verbindungen der Fettreihe, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 49, 89 (1903).

2) Richardson, On bichloride of methylene as a general anaesthetic, Med. Times and Gazette (1867) 19. Okt. u. 2 Nov. — J. Regnaud et E. Villejean, Recherches sur les propriétés anesthésiques du formène et de ses dérivés chlorés, Bull. gén. de Thérap. (1886), 30. Mai u. 15. Juni.

3) Richardson, l. c. s. oben Anm. 2. — W. Panhoff, Über die physiologische Wirkung des Methylenchlorids, Arch. f. (Anat. u.) Physiol. (1881) 419. — Eichholz und Geuter, Das Methylenchlorid als Narcoticum, Deutsch. Medizinalztg. (1887) 749 — J. F. Heymans und P. de Buck, Etude expérimentale sur l'action du chlorure de méthylène, du chloroforme et du tétrachlorure de carbone, donnés en injection hypodermique chez le lapin, Arch. internat. de Pharmacod. 1, 1 (1895). (Dasselbst ausführliche Literatur) — Zoepffel, l. c. s. oben Anm. 1.

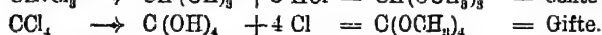
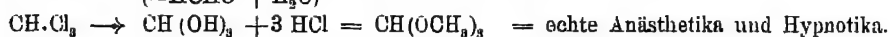
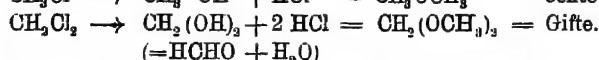
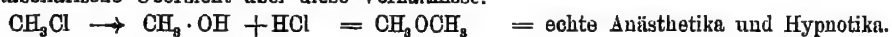
4) Regnault, Journ. de Pharm. et de Chimie (1888), Sér. 5, Bd. 9.

5) Kappeler, Deutsche Klinik, Lieferung 20. — Tauber, Die Anästhetica, Berlin (1881). — Heymans und de Buck, l. c. s. oben Anm. 3.

6) R. Heusler, Über die Wirkung des Chlorkohlenstoffs,  $\text{CCl}_4$ , und des Dreifachchlorkohlenstoffs,  $\text{C}_2\text{Cl}_6$ , auf den Warmblüter, Inaug.-Diss., Bonn (1891), Heymans und de Buck, l. c. s. oben Anm. 3.

Chlorgehalt progressiv zunehmen, sondern sie sind stärker beim Methylchlorid und Tetrachlormethan, schwächer beim Methylchlorid und Chloroform. Man hat dies durch konstitutionelle Unterschiede zu erklären gesucht.

Faßt man die Chlorderivate als Chlorwasserstoffsäureester der entsprechenden Hydroxylverbindungen auf, so findet man eine Übereinstimmung mit den Wirkungen der letzteren, sowie ihrer Alkyläther. Methylchlorid entspricht dem Methylalkohol und Methyläther, beide sind echte Anästhetika und Hypnotika. Methylenchlorid entspricht dem Methylenglykol, das in Wasser in Formaldehyd und Wasser zerfällt, und, dem Methylal, die beide giftig sind. Chloroform entspricht der Orthoameisensäure und deren Ester, beides echte Anästhetika und Hypnotika, und Tetrachlorkohlenstoff der Orthokohlensäure und deren Ester, beides Gifte. Folgende Zusammenstellung gibt eine tabellarische Übersicht über diese Verhältnisse.



Bei den Chloriden des Äthans finden wir in bezug auf die Wirkungsintensität die gleichen Verhältnisse wie bei jenen des Methans: eine Zunahme derselben mit steigendem Chlorgehalt.

Das Verhältnis der Wirksamkeit der resp. Chlormethane zu der der Chloräthane ist noch nicht genügend untersucht. Soviel bisher festgestellt, scheint eine Zunahme der Wirksamkeit der respektiven Chlorsubstitutionsprodukte von der Methan- zur Äthanreihe, wie sie nach der Richardson'schen Regel a priori zu erwarten wäre, nicht zu bestehen. Ja es ist vielfach eine Abnahme zu konstatieren. Auch von den Äthanderivaten zu den respektiven Propanverbindungen scheint sich eine Abnahme zu ergeben. Es dürfte das zum großen Teil auf den bedeutenden Unterschieden in den physikalischen Eigenschaften der Derivate beruhen. Zum besseren Verständnis sind in folgender Tabelle die Siedepunkte der verschiedenen Verbindungen vor Augen geführt.

Methanreihe		S.P.
Methylchlorid . . . . .	$\text{CH}_3\text{Cl}$	— 22°
Methylenchlorid . . . . .	$\text{CH}_2\text{Cl}_2$	+ 42°
Trichlormethan . . . . .	$\text{CHCl}_3$	61°
Tetrachlormethan . . . . .	$\text{CCl}_4$	77°
Äthanreihe		
Äthylchlorid . . . . .	$\text{C}_2\text{H}_5\text{Cl}$	+ 12°
{Äthylidenchlorid . . . . .	$\text{CH}_3\text{CHCl}_2$	58°
{Äthylenchlorid . . . . .	$\text{CH}_2\text{Cl} \cdot \text{CH}_2\text{Cl}$	84°
{Trichloräthan . . . . .	$\text{C}_2\text{H}_3\text{Cl}_3$	113°
{Äthenylchlorid (Methylchloroform)	$\text{C}_2\text{H}_3\text{Cl}_3$	74°
Tetrachloräthan . . . . .	$\text{C}_2\text{H}_2\text{Cl}_4$	
Pentachloräthan . . . . .	$\text{C}_2\text{HCl}_5$	
Hexachlorkohlenstoff (Perchloräthan)	$\text{C}_2\text{Cl}_6$	185°



Propanreihe:			S.P.
n-Propylchlorid . . . . .	$C_3H_7Cl$		+ 44°
Dichlorpropan . . . . .	$C_3H_5Cl_2$		
Trichlorpropan . . . . .	$C_3H_3Cl_3$		158°

Äthylenreihe:			
Chloräthylen (Vinylchlorid) . . . . .	$C_2H_3Cl$		— 18°
Dichloräthylen . . . . .	$C_2H_2Cl_2$		+ 55°
Trichloräthylen . . . . .	$C_2HCl_3$		88°
Tetrachloräthylen . . . . .	$C_2Cl_4$		121°
Allylchlorid . . . . .	$C_3H_5Cl$		46°

Acetylenreihe:			
Monochloracetylen . . . . .	$C_2HCl$		Gas.

Äthylchlorid (Chloräthyl),  $C_2H_5Cl$ , ist ein schwaches Betäubungsmittel, das erst nach langem Exzitationsstadium wirkt.<sup>1</sup> In großen Dosen bringt es die Atemtätigkeit zum Stillstand. Auf den Blutdruck wirkt es nach einer kurzen anfänglichen Steigerung herabsetzend durch Beeinflussung des Herzens. Es wird vielfach zur Erzeugung von lokaler Kälteanästhesie in der Chirurgie und besonders der Zahnheilkunde verwendet, welche Wirkung es seiner großen Flüchtigkeit verdankt (S.P. + 12°).

Unter dem Namen Kelen stellt es ein Handelsprodukt dar.<sup>2</sup> Ein Gemisch von Äthylchlorid und -bromid und Methylchlorid ist unter dem Namen Somnoform als allgemeines Anästhetikum im Gebrauch.

Äthylenchlorid (Dichloräthan),  $CH_2Cl \cdot CH_2Cl$ , wirkt stärker betäubend als das Monochlorid, doch zeigt es eine nicht unerhebliche nachteilige Wirkung auf das Herz und ist darum praktisch nicht brauchbar. Von Tieren wird es in größeren Dosen ertragen als Chloroform.

Äthylidenchlorid,  $CH_3 \cdot CHCl_2$ , ist ebenso wirksam und weniger gefährlich als das vorerwähnte. Es betäubt rascher als Chloroform, dafür ist seine Wirkung aber vergänglicher. Gegenüber dem Chloroform hat es den Vorteil, daß es das Herz weniger angreift; doch sind auch üble Zufälle bekannt geworden. Ebenso bewirkt es starke Exzitationen. Es wurde beim Menschen nur für kurzdauernde Narkosen angewendet, hat sich aber nie recht eingebürgert und ist jetzt allgemein verlassen.

Trichloräthan (Chloräthylenchlorid),  $CH_3Cl \cdot CHCl_2$ , erzeugt bei Tieren in wenigen Minuten tiefe, ziemlich lang andauernde Narkose, wobei das Herz und die Atmung nur wenig angegriffen werden.<sup>3</sup> Beim Menschen stellt sich Betäubung erst nach 15 bis 20 Minuten ein und ist mit Pulsvermehrung und Salivation verbunden.

1) Richardson, l. c. S. 103, Anm. 3. — Webster, Bioch. Journ., June (1906).

2) Literatur s. bei R. Zoepffel, l. c. S. 103, Anm. 1.

3) Tauber, l. c. S. 103, Anm. 5.

Äthylenyltrichlorid (Methylchloroform),  $\text{CH}_3 \cdot \text{CCl}_3$ , bewirkt bei Tieren und beim Menschen gute und tiefe Narkose<sup>1</sup>, ruft aber nach dem Erwachen Erbrechen und Mattigkeit hervor.

Von den Tetrachloräthanen ist das symmetrische nicht untersucht. Das unsymmetrische,  $\text{CH}_2\text{Cl} \cdot \text{CCl}_3$ , wirkt narkotisch.

Pentachloräthan ist physiologisch nicht näher untersucht.

Hexachlorkohlenstoff (Perchloräthan),  $\text{C}_2\text{Cl}_6$ , ist ein fester Körper. In Dampfform eingeatmet oder in Ölemulsion beigebracht, wirkt er narkotisch.<sup>2</sup> Bei Hunden bewirkt er erst in relativ großen Gaben (bis zu 4 g bei mittelgroßen Tieren) Schlafsucht und Muskelschwäche. In noch größeren verursacht er Unbehagen und klonische Krämpfe. Die relativ geringe Wirksamkeit ist wohl auf die schlechte Löslichkeit und geringe Resorption zurückzuführen. Kleine Mengen wirken stark exzitierend, so daß das Mittel sogar als Exzitans in Vorschlag gebracht worden ist.

Von den Chlorverbindungen der Äthylenreihe ist Dichloräthylen,  $\text{C}_2\text{H}_2\text{Cl}_2$ , untersucht worden. Es hat ausgesprochenes narkotisches Vermögen. In seiner Wirkungsintensität steht es hinter dem Chloroform zurück, d. h. es sind größere Dosen zur Hervorrufung des gleichen Narkosestadium, notwendig als von diesem. Dafür wirkt es aber auch erst in größeren Gaben tödlich.<sup>3</sup> Den Blutdruck beeinflußt es nur wenig, desgleichen die Atmung.<sup>4</sup>

Trichloräthylen,  $\text{C}_2\text{HCl}_3$ , hat eine ausgesprochene Wirkung auf den Nervus Trigemini, den es anästhesiert.<sup>5</sup> Es ist unter der Bezeichnung Chlorylen als Mittel gegen Trigemini neuralgie empfohlen worden.<sup>6</sup>

Über die Wirkung von Äthylenchlorhydrin,  $\text{Cl} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{OH}$ , ist nichts Näheres bekannt.

Normales Propylchlorid,  $\text{C}_3\text{H}_7\text{Cl}$ , betäubt nur schwach, wirkt aber vermindert auf die Herztätigkeit. Praktisch ist es nicht verwendet worden.

Trichlorpropan (Trichlorhydrin),  $\text{CH}_2\text{Cl} \cdot \text{CHCl} \cdot \text{CH}_2\text{Cl}$ , wirkt nur schwach narkotisch. Zur Lähmung eines mittelgroßen Frosches sind 0,05 g erforderlich. Kaninchen werden durch 0,4 bis 0,7 g auf das Körperkilo in Schlaf versetzt.<sup>7</sup> Beim Menschen bewirkt 1 g peroral kurz-

1) Tauber, l. c. s. S. 103, Anm. 5.

2) Eulenburg, Gewerbehygiene 403. — Heusler, l. c. s. S. 103, Anm. 6.

3) Villinger, Arch. f. Chirurg. 83 (1907). — Lehmann, Arch. f. Hygiene 74 (1911).

4) H. Wittgenstein, Pharmakologische Untersuchungen über das Dichloräthylen als Narkotikum, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 83, 235 (1918).

5) Pleßner, Die Erkrankungen des Trigemini durch Trichloräthylenvergiftungen, Monatsschr. f. Psych. u. Neur. 89, 129.

6) F. Kramer, Die Behandlung der Trigemini neuralgie mit Chlorylen (Trichloräthylen), Berl. klin. Wochenschr. (1921) Nr. 7.

7) A. Romensky, Über die physiologischen Wirkungen des Trichlorhydrins, Pflügers Arch. 5, 565 (1872).

dauernden Schlaf. Es reizt die Magenschleimhaut und verursacht dadurch Erbrechen und Magenschmerzen.

Die Chlorderivate der höheren Kohlenwasserstoffe sind meist schwer wasserlöslich oder unlöslich und darum ohne Wirksamkeit. Einige, so das Butyl-, Isobutyl-, Amylchlorid, sind von englischen Ärzten untersucht worden.<sup>1</sup>

Gleich wie bei den nicht substituierten Kohlenwasserstoffen wird bei den Alkoholen die Wirksamkeit durch Chlorsubstitution gesteigert. Chlormethylalkohol,  $\text{Cl} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{OH}$ , Chloräthylalkohol,  $\text{Cl} \cdot \text{C}_2\text{H}_4 \cdot \text{OH}$ , Chlorpropylalkohol,  $\text{Cl} \cdot \text{C}_3\text{H}_6 \cdot \text{OH}$ , wirken stärker als die nicht chlorierten Produkte. Mit der Zahl der eintretenden Chloratome nimmt die Wirksamkeit zu. So betäubt der Trichloräthylalkohol,  $\text{Cl}_3 \cdot \text{C}_2\text{H}_2 \cdot \text{OH}$ , mehr als der einfach gechlorte, schwächt aber auch mehr das Herz und das Atmungszentrum. Wirksamer als Hypnotikum und weniger schädlich für das Herz und die Atmung ist der aus einer verzweigten Kette bestehende Trichlorisopropylalkohol,  $\begin{matrix} \text{CH}_3 \\ \text{CCl}_3 \end{matrix} > \text{CH} \cdot \text{OH}$ .

Er ist unter der Marke Isopral in die Therapie eingeführt worden. Er stellt eine in Alkohol und Äther leicht lösliche, in Wasser bis zu 3% lösliche Substanz von kampherartigem Geruch und etwas stechendem Geschmack dar. 0,15 bis 1 g wirken in  $\frac{1}{4}$  bis  $\frac{1}{2}$  Stunde schlafmachend.<sup>2</sup> Im Tierversuch bewirkt er namhafte Blutdrucksenkung. Er ist also bei Herz- und Gefäßerkrankungen zu meiden.

Noch wirksamer, aber auch schädlicher ist der Trichlorisobutylalkohol,  $\begin{matrix} \text{CH}_3 \cdot \text{CH}_2 \\ \text{C} \cdot \text{Cl}_3 \end{matrix} > \text{CH} \cdot \text{OH}$ ; desgleichen der Trichlortertiärbutylalkohol (Trichlorpseudobutylalkohol, Acetonchloroform),  $\begin{matrix} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \\ \text{CCl}_3 \end{matrix} > \text{C} \cdot \text{OH}$ .

Er bewirkt beim Kaninchen in Dosen von 0,3 g auf das Kilo Körpergewicht schnell eintretenden Schlaf.<sup>3</sup>

Bei wiederholter Darreichung der beiden letzteren Substanzen gehen Tiere selbst nach nicht hypnotisch wirkenden Gaben in relativ kurzer Zeit ein.

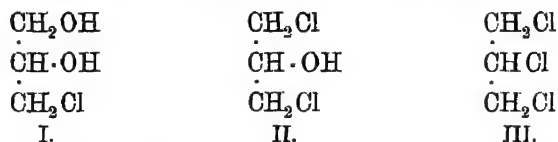
Trichlortertiärbutylalkohol ist unter der Marke Chloreton als Schlafmittel, Antiseptikum und Lokalanästhetikum in den Handel gekommen. In therapeutischen Dosen übt es per os keine Depression auf das Herz aus. Eine einprozentige Lösung von Chloreton ist als Aneson oder Anesin im Handel.

1) Snow, Richardson, s. Kappeler, Deutsche Chirurg. Lieferung 20.

2) Impens, Pharmakologisches über ein neues Schlafmittel, das Isopral, Therap. Monatsh. (1903), 469 und 533. — Urstein, Therapie d. Gegenw. (1904) 64. — D. Romanovitch, Recherches expérimentales sur l'isopral et en particulier sur son action cardiovasculaire, Thèse, Genève, 1905.

3) E. Impens, Le chloréstone, Arch. internat. de Pharmacodyn. 8, 77 (1901). — A. Loewy und R. Wölffenstein, Über die pharmakodynamische Wirkung von Säureestern des tertiären Trichlorbutylalkohols, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 79, 318 (1916).

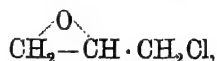
Die steigernde Wirkung des Chlors auf die Grundeigenschaft der aliphatischen Verbindungen äußert sich in prägnanter Weise bei mehrwertigen Alkoholen, die, wie wir gesehen haben, an und für sich hypnotisch unwirksam sind. Mono-, Di-, Trichlorhydrin (I, II, III)



haben, wenn auch nur schwache, dennoch betäubende Eigenschaften, während Glycerin indifferent ist. Die Wirksamkeit steigt vom Mono- über das Di- zum Trichlorhydrin, nimmt also mit steigendem Chlorgehalt zu.

Die drei Substanzen haben den Nachteil, daß sie schon früh das Atmungszentrum lähmen und auch das Herz schädigen. Im Tierversuch können sie selbst nach überstandener Narkose den Tod durch Herzlähmung herbeiführen.<sup>1</sup>

Das Anhydrid des Monochlorhydrins, das Epichlorhydrin, (Chlorpropenyloxyd),



wirkt den drei genannten Substanzen gleich.<sup>2</sup> Außerdem hat es lokal reizende Eigenschaften. Es greift sämtliche Schleimhäute an und bewirkt Gastrointestinalkatarrh auch bei subkutaner Beibringung. Ebenso verursacht es Nierenentzündung.

Die verstärkende Wirkung der Halogene gibt sich des ferneren bei den Aldehyden kund.

Trichloracetaldehyd (Chloral) (I) und sein Hydrat (Chloralhydrat) (II)



sind sehr starke, rasch wirkende Hypnotika. Letzteres wird als Schlafmittel gebraucht. Es war, wie beiläufig bemerkt, das erste seiner Zeit synthetisch gewonnene Arzneimittel (1869).<sup>3</sup>

Chloralhydrat stellt trockene, luftbeständige und durchsichtige Kristalle von stechendem Geruch und schwach bitterem und ätzendem Geschmack dar. In Wasser, Alkohol und Äther leicht löslich. F. bei 56°, S.P. = 97,5°. Konzentrierte wässrige

1) Romensky, l. c. s. S. 106, Anm. 7. — C. R. Marshall and H. Heath, The pharmacology of the chlorhydrins etc., Journ. of Physiol. 22, 38 (1897).

2) J. v. Kóssa, Über das Epichlorhydrin, Arch. intern. de Pharmacodyn. 4, 351 (1898).

3) Liebreich, Berl. klin. Wochenschr. (1869) 325. — Ders., Das Chloralhydrat, ein neues Hypnotikum und Anästhetikum, 3. Aufl., Berlin 1871.

Lösungen ätzen die Schleimhäute. Darum ist das Mittel nur in genügender Verdünnung zu reichen.

Chloral bzw. Chloralhydrat wird in wässriger alkalischer Lösung schon in der Kälte, leichter in der Wärme in Chloroform und Ameisensäure gespalten,  $\text{CCl}_3 \cdot \text{COH} + \text{KOH} \rightarrow \text{CHCl}_3 + \text{H} \cdot \text{COOH}$ . Dieses Verhalten hat Liebreich zu der Vermutung geführt, es komme bei der alkalischen Reaktion des Blutes auch im Organismus zu einer allmählich erfolgenden Abspaltung von Chloroform und die Chloralnarkose sei nichts anderes als eine protrahierte Chloroformwirkung. Diese Hypothese hat sich als irrtümlich herausgestellt, da z. B. Trichloressigsäure,  $\text{CCl}_3 \cdot \text{COOH}$ , bedeutend weniger wirksam ist, obwohl sie unter ähnlichen Bedingungen wie Chloralhydrat Chloroform abspaltet. In Wirklichkeit wird Chloralhydrat im Organismus nicht zerlegt, sondern wirkt als ganzes Molekül. Zu einer Zersetzung im Sinne des Reagensglasversuches mit wässrigen Alkalien reicht übrigens die Karbonatalkalescenz des Blutes bei Körpertemperatur nicht aus.

Falls eine Spaltung des Chloralhydrates in nachweisbarem Umfange stattfände, wäre zu erwarten, daß Chloroform in der Atmungsluft enthalten sei. Es läßt sich jedoch selbst mit den empfindlichsten Proben nicht darin nachweisen. Ebenso wenig ist Chloroform im Blute der chloralisierten Tiere enthalten, wohl aber Chloralhydrat und zwar in allen Stadien der Narkose.<sup>1</sup>

Dieses Beispiel zeigt unter vielen, wie unbiologisch es ist, Beobachtungen aus der unbelebten Natur ohne weiteres auf das lebende Gewebe zu übertragen.

Chloralhydrat ist ein vorzügliches Schlafmittel. Dosis 1 g für Erwachsene, eventuell 2 bis 3 g. In großen Gaben eignet es sich auch ganz besonders als Beruhigungsmittel in der Irrenpraxis und zur Bekämpfung von Krämpfen.

Unangenehme Nebenwirkungen sind sein schädlicher Einfluß auf das Vasomotoren-<sup>2</sup> und Respirationszentrum, ebenso auf die motorischen Herzganglien. Der Blutdruck sinkt bei relativ geringen Dosen, ebenso wird die Atmung flacher. Die Grenzen zwischen der therapeutisch wirksamen und der die Zirkulation erheblich schädigenden Konzentration im Blute liegen nahe beieinander. Der Chloralgehalt des Blutes beträgt beim Hund im tiefen Chloralschlaf 0,03 bis 0,05 %. Bei einem Gehalt von 0,056 % sinkt der Blutdruck schon auf mehr als die Hälfte und bei 0,11 % tritt Respirationsstillstand ein.<sup>3</sup>

Ein anderer Nachteil des Chloralgebrauches besteht darin, daß es infolge seiner lokalen Ätzwirkung bei vielen Personen Magenstörungen hervorruft. Relativ seltener sind Exantheme und noch seltener die Fälle, wo es versagt und statt Schlaf Erregungszustände bewirkt. Bei fortgesetztem Gebrauch von Chloral tritt ein dem Alkoholismus ähnlicher Zustand (Chloralismus) auf.

Die schädlichen Eigenschaften des Chloralhydrates auf den Magen sind besonders auf die Reizwirkung der Aldehydgruppe zu beziehen. Man hat die Reaktionsfähigkeit dieser Gruppe benutzt, um eine Anzahl von Derivaten herzustellen, denen die Gruppe fehlt. Diese Verbindungen zeigen aber nur insofern Wirksamkeit, als sie wieder leicht Chloral abspalten.<sup>4</sup> Damit ist dargetan, daß eben gerade die Aldehydgruppe der wirksame Teil ist. Freilich muß bemerkt werden, daß auch der Trichlor-

1) C. Archangelsky, Über die Wirkung des Chloralhydrats und Acetons im Organismus, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 46, 347 (1901).

2) R. Heidenhain, Über Cyon's neue Theorie der zentralen Innervation der Gefäßnerven (Anhang), Pflügers Arch. 4, 557 (1871).

3) C. Archangelsky, l. c. s. oben Anm. 1.

4) O. Liebreich, Über Chloralsubstitutionsmittel, Therap. Monatsh. (1889), 568.

äthylalkohol hypnotische Eigenschaften hat und daß Chloralhydrat nachgewiesenermaßen im Organismus zum großen Teil in diesen übergeht.

Entsprechend dem Umstand, daß nur die Aldehydgruppe abspaltenden Substitutionsprodukte des Chlorals hypnotisch wirksam sind, kommen diesen alle seine Nachteile, besonders die Wirkung auf das Herz und die Atmung zu. Es bleibt höchstens die auf den Magen aus, wenn die Abspaltung der Verbindung erst im Darm erfolgt. Freilich dadurch, daß die Abspaltung nur langsam erfolgt, treten die üblen Nebenwirkungen nicht so sehr in die Erscheinung, doch tritt dann auch die Hauptwirkung langsamer auf.

Von den Derivaten des Chloralhydrates seien folgende angeführt:

a) Chloralamid,  $\text{CCl}_3 \cdot \text{CH}(\text{OH}) \cdot \text{NH}_2$ , ein Kondensationsprodukt von Chloral mit Ammoniak. Es wirkt gut hypnotisch.

b) Chloralformamid,  $\text{CCl}_3 \cdot \text{CH}(\text{OH}) \cdot \text{NH} \cdot \text{CHO}$ , ein Kondensationsprodukt wasserfreien Chlorals mit Formamid. Es hat gegenüber dem Chloralhydrat den Vorteil, daß es die Vasomotorenzentren, das Herz und die Atmung nicht stark schädigt<sup>1</sup>, wenngleich auch Anfälle starker Herzschwäche beschrieben sind.<sup>2</sup> Auch reizt es die Magenschleimhaut nicht und hat keinen ätzenden, sondern nur schwach bitteren Geschmack. Andererseits wirkt es aber schwächer hypnotisch als Chloralhydrat.

c) Chloralalkoholat,  $\text{CCl}_3 \cdot \text{CH} \begin{matrix} \text{OH} \\ | \\ \text{O} \cdot \text{C}_2\text{H}_5 \end{matrix}$ , ein Additionsprodukt von

Chloral und Äthylalkohol, hat keine Vorzüge vor dem Chloralhydrat selbst.

d) Chloralose, ein Kondensationsprodukt von Chloral und Glykose.<sup>3</sup> Dosis 0,05 bis 0,1 g. Sie wirkt unsicher und wird oft schlecht vertragen, darum ist sie verlassen. Der Grund dafür liegt darin, daß sie häufig mit einem bei der Darstellung entstehenden Nebenprodukt vermengt ist der Parachloralose, die keine hypnotischen, wohl aber toxische Eigenschaften hat. Sie bewirkt Aufregung, Tremor, Hämoglobinurie, Erbrechen, Temperaturerhöhung mit nachfolgendem Abfall und schädigt das Respirationszentrum.<sup>4</sup>

1) J. v. Mering und N. Zuntz, Über die Wirkung des Chloralamids auf Kreislauf und Atmung, *Therap. Monatsh.* (1889), 565.

2) A. Robinson, Zur klinischen Würdigung des Chloralamids und des Somnals, *Dentsch. med. Wochenschr.* (1889), Nr. 49.

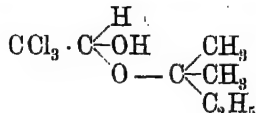
3) A. Heffter, Über die Einwirkung von Chloral auf Glukose, *Ber. d. deut. chem. Ges.* 22, 1050 (1889) u. *Berl. klin. Wochenschr.* (1893) Nr. 20. — Ch. Richet und Hanriot, c. r. de l'Acad. des sciences 116, 63 (1893) und c. r. de la Soc. de Biol. (1893), 14. Jan., 4. Febr. und 10. Juni. Siehe auch Thomas, Note sur l'emploi du chloralose, *Rev. méd. de la Suisse rom.* 15, 375 (1895).

4) Mosso, Chloralosis e Parachloralosis, Genova (1894).

Den gleichen Effekt wie Chloralose bewirken Kondensationsprodukte von Chloral mit Pentosen<sup>1</sup>, Arabinochloralose, Xylochloralose. Erstere wirkt stärker, letztere schwächer als Chloralose.

Laktochloralid, eine Verbindung von Chloral und Milchsäure, ist hypnotisch unwirksam.

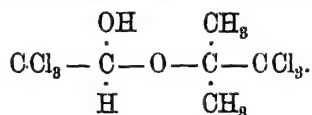
e) Amylenchloral (Dormiol), ein Additionsprodukt von Chloral und Amylenhydrat (tertiäres Amylalkoholat des Chlorals, Dimethyläthylkarbinolchloral)<sup>2</sup>,



Es ist eine farblose, ölige Flüssigkeit mit kampferartigem Geruch und kühlend brennendem Geschmack. In kaltem Wasser unlöslich. Wird in Gelatinekapseln zu 0,5 g verabreicht. 0,5 bis 1,0 g bewirken nach  $\frac{1}{2}$  bis 1 Stunde Schlaf ohne üble Nebenwirkungen.<sup>3</sup> Es ist nicht sehr beständig und wird in Lösung leicht in seine beiden Komponenten gespalten. Seine Wirkung ist unsicher. Es wirkt weniger depressiv auf das Herz und das Gefäßsystem als Chloral.<sup>4</sup>

f) Chloralantipyrin (Hypnal), ein Kondensationsprodukt eines Moleküls Chloralhydrat mit einem Molekül Antipyrin (Trichloracetyl-dimethylphenylpyrazolon). Es vereinigt die hypnotischen Eigenschaften des Chlorals mit den analgetischen des Antipyrins. Seine toxische Dosis ist gleich der des Chloralhydrates.

g) Chloran, ein Additionsprodukt von Acetonchloroform und Chloral<sup>5</sup>



Es hat gegenüber Chloralhydrat keine Vorzüge.<sup>6</sup>

Alle diese Verbindungen wirken hinreichend intensiv, um praktisch als Hypnotica verwendet zu werden. Ihre Wirksamkeit beruht, wie schon

1) Ch. Richet, Sem. méd. (1894), 568.

2) G. Fuchs und E. Koch, Versuche über die sedative und hypnotische Wirkung einiger Arzneimittel, Münch. med. Wochenschr. (1891), Nr. 37, 1178.

3) Peters, Über die Wirkung des Dormiol, eines neuen Schlafmittels, Münch. med. Wochenschr. (1900) Nr. 14, 463.

4) A. Mayor et G. Nutriziano, Les effets cardiovasculaires du chloral, du dormiol, de l'hédonal et de l'isopral, Rev. méd. de la Suisse rom. 25, 822 (1905), siehe auch G. Nutriziano, Recherches expérimentales sur le dormiol et particulièrement sur son action cardiovasculaire, Thèse, Genève (1902).

5) E. Frey, Über die Wirkung einiger gechlorter Alkohole, Arch. internat. de Pharmacod. 18, 445 (1904).

6) J. Moroschowitsch, Über die Brauchbarkeit des Trichloraldehyd-Trichlorpseudobutylalkohols (Chloran) als Schlafmittel, Inaug.-Diss., Zürich 1907.

erwähnt, auf einer langsam erfolgenden Abspaltung von Chloralhydrat in den Geweben.

Nur schwach hypnotische Wirkungen (wegen zu langsamer Spaltung) haben folgende Chloralderivate:

Trichloraminoäthylalkohol (Chloralammonium),  $\text{CCl}_3 \cdot \text{CH}(\text{NH}_2)\text{OH}$ .

Chloralimid,  $\text{CCl}_3 \cdot \text{CH} = \text{NH}$ .

Chloralcyanhydrat,  $\text{CCl}_3 \cdot \text{CH}(\text{OH})\text{CN}$ . Es zersetzt sich schwer und hat fast reine Blausäurewirkung.

Mono- und Dichloralharnstoff,  $\text{CHO} \cdot \text{CCl}_3 \cdot \text{NH} \cdot \text{CO} \cdot \text{NH}_2$ .

Chloralurethan (Uran, Somnal),  $\text{CCl}_3 \cdot \text{CH}(\text{OH})\text{NH} \cdot \text{COO} \cdot \text{C}_2\text{H}_5$ .

Chloralacetone<sup>1</sup>,  $\text{CCl}_3 \cdot \text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2 \cdot \text{CO} \cdot \text{CH}_3$ . Es erzeugt in Dosen von 1 g auf das Körperkilo beim Kaninchen, resp. 0,5 g beim Hunde nach wenigen Minuten tiefen, allerdings nur 1 bis 2 Stunden anhaltenden Schlaf. Das Bild ist indes nicht dasjenige, wie es sich bei kleineren und mittleren Dosen von Chloral oder Aceton darbietet. Die Lähmung des Großhirns ist weniger ausgebildet, dafür aber deutlich schon das Rückenmark ergriffen, desgleichen das verlängerte Mark (starke Abnahme der Atemfrequenz und Schädigung des Gefäßnervenzentrums).

Chloralacetophenon,  $\text{CCl}_3 \cdot \text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2 \cdot \text{CO} \cdot \text{C}_6\text{H}_5$ . Es steht dem Chloralacetone bedeutend nach. Es wirkt beim Kaninchen selbst in Dosen von 2,6 g auf das Körperkilo nicht betäubend, also in Gaben, die die wirksamen Dosen seiner Komponenten um das Fünffache übertreffen. Beim Hunde erzeugen 1,2 g auf das Kilo Gewicht einen einstündigen Halbschlaf.<sup>2</sup>

Letztere beiden Verbindungen rufen Entzündungen der Nieren und Harnwege hervor, welche sich durch häufiges Harnlassen und blutigen Urin kundgeben.

Die Kondensation von Chloral mit verschiedenen Aldoximen und Ketoximen liefert Produkte ohne pharmakologischen Wert,  $\text{CCl}_3 \cdot \text{CH}(\text{OH})\text{O} \cdot \text{N} : \text{R}$ . Sie sind nur wenig wasserlöslich.

Von höheren Homologen des Chlorals wirkt das Butylchloral<sup>3</sup>,  $\text{Cl}_3\text{C} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CHO}$ , kräftiger als jenes, aber seine Wirkung vergeht rascher. Es schwächt das Herz und die Atmung in Gaben, die noch nicht so sicher wie Chloral Schlaf erzeugen. Es wird nicht mehr in der Therapie verwendet.

1) W. Königs, Über Kondensationen von Chloral und von Butylchloral mit Paraldehyd und mit Ketonen, Ber. d. deut. chem. Ges. 25, 792 (1892).

2) H. Tappeiner, Über das Verhalten einiger Kondensationsprodukte des Chlorals mit Ketonen im Tierkörper, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 33, 364 (1894).

3) O. Liebreich, Deut. med. Wochenschr. (1875) Nr. 1. — J. v. Mering, Einige Untersuchungen über die Wirkungen von Chloralhydrat und Crotonchloralhydrat, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 3, 185 (1875) und Ders., Berl. klin. Wochenschr. (1875), Nr. 21. — E. Lahousse, Influence de l'hydrate de butylchloral sur la pression sanguine, Arch. internat. de Pharmacod. 1, 209 (1895).



Ein Kondensationsprodukt von Butylchloralhydrat mit Pyramidon (s. dieses) ist das Trigemin. Es übt im Gegensatz zu Butylchloral keine Reizwirkung auf den Magen aus, auch das Herz läßt es in therapeutischen Dosen unbeeinflusst. Es ist in Gaben von 0,5 bis 1 g als Analgetikum und Sedativum empfohlen worden.<sup>1</sup>

Unter den chlorierten Ketonen ist Chloraceton,  $\text{CH}_3 \cdot \text{CO} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{Cl}$ , physiologisch geprüft. Es hat örtliche Reizwirkung auf die Schleimhäute.

Unter den chlorierten Äthern zeigen Dichlormethyläther,  $\text{ClCH}_2 \cdot \text{O} \cdot \text{CH}_2 \text{Cl}$ , starke Reizwirkung auf Schleimhäute.

Der fördernde Einfluß des Chlors auf die narkotischen Eigenschaften macht sich in prägnanter Weise bei den Fettsäuren geltend. Während Säuren als solche resp. als Natronsalze nur schwach wirksam (praktisch wirkungslos) sind, zeigen die gechlorten Verbindungen ausgesprochene Wirksamkeit. So hat Trichloressigsäure,  $\text{CCl}_3 \cdot \text{COOH}$ , deutliches Betäubungsvermögen. Desgleichen Trichlorbuttersäure,  $\text{CCl}_3 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{COOH}$ . Letztere steht quantitativ hinter ersterer zurück. Zur Hervorrufung von Schlaf sind beim Hund und der Katze bei subkutaner Applikation für Trichloressigsäure Dosen von 0,6 bis 0,8 g auf das Körperkilo notwendig, für Trichlorbuttersäure solche von 1 bis 1,2 g.<sup>2</sup> Beim Frosch erzeugt sie erst nach Gaben von 1 g auf 100 g Tier Narkose, in der das Tier dann zugrunde geht. Mono- und Dichloressigsäure bewirken beim Frosch außer Narkose einen allgemeinen tetanischen Kontraktionszustand<sup>3</sup> (ähnlich wie Bromessigsäure). Diese Wirkung ist sehr auffällig, da sie weder anderen Chlorverbindungen, noch der Essigsäure zukommt.

Aus den bisherigen Angaben läßt sich nicht ersehen, ob das Betäubungsvermögen mit der Anzahl der eingetretenen Chloratome wächst. Nach dem was wir von den gechlorten Kohlenwasserstoffen und Alkoholen wissen, ist eine solche Progression zu erwarten.

Für Dichloressigsäure ist angegeben, daß sie beim Kaninchen in Dosen von 1 g intravenös die Atmung beträchtlich schwächt und Erstickungskämpfe hervorruft, desgleichen das Vasomotorenzentrum lähmt.

Unter den gechlorten Säureestern nehmen die im Methylradikal ein- und zweimal chlorierten Chlorameisensäureester,  $\text{Cl} \cdot \text{COO} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{Cl}$  und  $\text{Cl} \cdot \text{COO} \cdot \text{CHCl}_2$  und der Perchlorameisensäuremethylester,  $\text{Cl} \cdot \text{COO} \cdot \text{CCl}_3$ , eine Sonderstellung ein, insofern sie eine starke örtliche Reizwirkung auf Schleimhäute haben. Inhaliert erzeugen sie entzündliches Lungenödem,

1) Overlach, Trigemin, ein Analgetikum und Sedativum, Berl. klin. Wochenschr. (1903), Nr. 35.

2) Hoh. Meyer, Über Trichloressigsäure und Trichlorbuttersäure, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 21, 97 (1886).

3) J. Pohl, Zur Lehre von der Wirkung substituierter Fettsäuren, Arch. f. exp. Path. und Pharm. 24, 142 (1888).

auch irritieren sie die Kapillarwandungen in anderen Körperteilen, in die sie auf dem Blutwege gelangen.

Die gechlorten Säureamide werden später besprochen werden (siehe bei Säureamiden).

Das durch Vereinigung von zwei Atomen Chlor mit einem Molekül Kohlenoxyd entstandene Kohlenoxychlorid (Phosgen),  $\text{COCl}_2$ , hat stark örtlich reizende Eigenschaften.<sup>1</sup> Inhaliert ruft es entzündliches Lungenödem hervor und reizt die Kapillarwandungen in anderen Organen, in die es durch die Blutbahn gelangt. Es verhält sich somit dem Perchlorameisensäuremethylester gleich. Es stellt ein allgemeines Zellgift dar.

### β) Bromhaltige Kohlenwasserstoffe.

Die gebromten Kohlenwasserstoffe der aliphatischen Reihe haben ganz ähnliche pharmakodynamische Eigenschaften wie die gechlorten.

Methylbromid,  $\text{CH}_3\text{Br}$ , hat neben seinen narkotischen Eigenschaften nur geringe Wirkung auf Herz und Respiration.<sup>2</sup>

Das dem Chloroform analoge Bromoform,  $\text{CHBr}_3$ , hat betäubende Wirkung, ist aber zu wenig flüchtig, um als Inhalationsanästhetikum Verwendung zu finden. Auch reizen seine Dämpfe ziemlich stark die Schleimhäute. In toxischen Dosen lähmt es, wie die anderen aliphatischen Narkotika neben der Großhirnrinde die Zentren der Medulla oblongata. Dadurch bewirkt es Herz- und Atembeschwerden, Cyanose und Kollaps<sup>3</sup>, in extremen Fällen Asphyxie.

Bromoform hat bei der Behandlung des Keuchhustens Verwendung gefunden.

Ausgesprochen narkotisch wirkt Äthylbromid (Bromäthyl),  $\text{C}_2\text{H}_5\text{Br}$ . Es dient als Inhalationsanästhetikum für kurzdauernde chirurgische Eingriffe. Die Narkose tritt rasch ein, hört aber auch rasch auf. Es ist nicht ungiftig, schädigt z. B. in eben wirksamen Gaben die Respiration und das Herz.<sup>4</sup> Nach überstandener Narkose kann es sowohl beim Menschen wie beim Säugetier unter den Erscheinungen des Kollapses

1) E. Laqueur u. R. Magnus, Experimentelle Pathologie der Phosgenvergiftung, Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. **13**, 31 u. 200 (1921).

2) Vgl. A. Jaquet, Über Brommethylvergiftung, Deut. Arch. f. klin. Med. **71**, 370 (1901). — O. Steiger, Über Brommethylvergiftung, Münch. med. Wochenschr. (1918), 753.

3) E. Sachs, Ein Fall von Bromoformvergiftung, Therap. Monatsh. (1890), 641. — Nolden, Zwei Fälle von Bromoformvergiftung usw., ebenda (1892), 263. — Börger, Ein Beitrag zur Kasuistik der Bromoformvergiftungen, Münch. med. Wochenschr. (1896), 469. — Reinecke, Zur Kasuistik der Bromoformvergiftungen, Therap. Monatsh. (1898), 404. — G. Marmetschke, Über tödliche Bromäthyl- und Brommethylvergiftung, Vierteljahrschr. f. gerichtl. Med. u. öffentl. Sanitätswesen (1906), H. 3, 61.

4) G. Dieballa, Über die quantitative Wirksamkeit verschiedener Stoffe der Alkohol- und Chloroformgruppe auf das Froschherz, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. **34**, 137 (1894).

Tod herbeiführen.<sup>1</sup> Es reizt die Schleimhäute der Luftwege stärker als die entsprechende Chlorverbindung.

Äthylbromid ist eine farblose, klare, leicht bewegliche Flüssigkeit von nicht unangenehmem Geruch. S.P. 39°, D = 1,47 bei 15°. Es wird durch Licht und Luft zersetzt.

Der dem Äthylbromid eigene schädliche Effekt auf die Atem- und Herz-tätigkeit tritt beim Äthylendibromid (Bromäthylen),  $\text{Br} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{Br}$ , noch deutlicher in die Erscheinung. Es führt beim Menschen und Warmblüter zu Kollaps und Tod durch Herzschwäche, noch bevor es zur Schmerzlinderung oder gar zur Betäubung kommt<sup>2</sup>, oder der Tod tritt nach dem Erwachen aus der Narkose auf.<sup>3</sup> In großen Gaben erfolgt Tod durch Respirationsstillstand.<sup>4</sup>

Die Dämpfe üben eine starke Reizwirkung auf die Luftwege und die Lunge aus, in der sie Hyperämie und Hepatisation hervorrufen. Für Kaltblüter ist es weniger giftig. Bei Fröschen ruft es nach einem deutlichen Exzitationsstadium Narkose hervor, aber viel langsamer und unvollständiger als Bromäthyl.

Äthylbromid ist eine farblose Flüssigkeit vom S.P. 131,5°, D = 2,17.

Unter den bromierten Alkoholen ist der tertiäre Tribrombutyl-alkohol,  $\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{array} \text{C} \begin{array}{l} \text{OH} \\ \text{CBr}_3 \end{array}$ , untersucht worden. Er betäubt weniger stark als

der tertiäre Trichlorbutylalkohol. 0,6 g auf das Kilo Tier peroral zugeführt rufen beim Kaninchen einen mehrstündigen Halbschlaf hervor.<sup>5</sup>

Tribromhydrin,  $\text{C}_3\text{H}_5 \cdot \text{Br}_3$ , verhält sich wie Trichlorhydrin. Es reizt die Magenschleimhaut.

Bromalhydrat,  $\text{CBr}_3 \cdot \text{CH}(\text{OH})_2$ , das Analogon des Chloralhydrats, bewirkt bei Tieren Reizung der Atmungswege und in größeren Dosen Dyspnoe und Cyanose. In größeren Dosen lähmt es die peripheren sensiblen Nervenendigungen. Es tötet Meerschweinchen in einer Dose von

1) Mittenzweig, Über tödliche Nachwirkung der Bromäthylnarkose, Zeitschr. f. Medizinalbeamte (1890), 40 (ref. in Virchow-Hirschs Jahresbericht (1890), I, 501). — Jendritza, Ein Fall von Bromäthylintoxikation, Therap. Monatsh. 1892, 152. — Dreser, Zur Pharmakologie des Bromäthyls, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 36, 285 (1895). — Hennicke, Vergleichende Untersuchungen über die Gefährlichkeit der gebräuchlicheren Inhalationsanästhetica, Inaug.-Diss., Bonn (1898), 40.

2) D. Scherbatschef, Über die Wirkungen und Nachwirkungen des Bromäthylens und Bromäthyls, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 47, 1 (1903).

3) L. Szuman, Das Bromäthyl und die Bromäthylnarkose, Therap. Monatsh. (1888), 159. — Hirsch, Das Bromäthyl und die Bromäthylnarkose, ebenda (1888), 556, ebenda (1889), 385. — Tierversuche: Rabuteau, Gaz. méd. de Paris (1877). — Bonome u. Mazza, Zentralbl. f. Chirurg. (1884), Nr. 36. — G. Horn, Zur Toxikologie des Äthylendibromids, Inaug.-Diss., Würzburg (1896).

4) Rabuteau, Recherches sur les effets du bromure d'éthylène, Compt. rend. de la soc. de Biol. (1877), 404.

5) A. Loewy und R. Wolffenstein, l. c. s. S. 107, Ann. 3.

1 g pro Kilo subkutan in wenigen Minuten unter Respirationslähmung, desgleichen Tauben in einer Dosis von 3,5 g pro Kilo.<sup>1</sup> Als Schlafmittel hat es sich in der Praxis wenig bewährt.<sup>2</sup>

Bromaceton,  $\text{CH}_3 \cdot \text{CO} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{Br}$ , hat örtliche Reizwirkung auf die Schleimhäute.

Das gleiche gilt für Dibrommethyläther,  $\text{Br} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{O} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{Br}$ .

Monobromessigsäure,  $\text{Br} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{COOH}$ , bewirkt beim Frosch in Dosen von 0,15 g auf 100 g Gewicht, beim Kaninchen in solchen von 0,7 g pro Kilo zentrale Lähmung mit intensiver Alteration der Herz- und Respirationstätigkeit bis zu deren vollständigem Erlöschen.<sup>1</sup> Beim Frosch erzeugt sie schon in Dosen von 2 mg auf 100 g Tier einen tetanischen Kontraktionszustand der Körpermuskulatur, der allmählich den Herzmuskel ergreift.<sup>3</sup> Das gleiche tut, wie wir gesehen haben, Mono- und Dichloressigsäure.

Dibromessigsäure<sup>1</sup>,  $\text{Br}_2 \cdot \text{CH} \cdot \text{COOH}$ , wirkt wie Monobromessigsäure, nur hat sie örtliche Reizwirkung.

Tribromessigsäure<sup>1</sup> wirkt wie die beiden anderen Säuren. Quantitativ steht sie hinter dem Bromalhydrat zurück, wie auch Trichloressigsäure hinter dem Chloralhydrat zurücksteht.

Unter den Estern der Bromessigsäure hat Bromessigsäuremethylester,  $\text{Br} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{COO} \cdot \text{CH}_3$ , örtliche Reizwirkung auf Schleimhäute.

Die gebromten Säureamide werden später (siehe bei Säureamiden) besprochen werden.

### γ) Jodhaltige Kohlenwasserstoffe

Die jodhaltigen Kohlenwasserstoffe haben geringe hypnotische Eigenschaften, dafür aber schädliche Wirkungen, die auf die Abspaltung von Jod zurückzuführen sind. Diese machen sich z. T. in einer Allgemeinschädigung der Körperzellen (Protoplasmawirkung) geltend, z. T. richten sie sich auf bestimmte Organe.

Die Allgemeinschädigung hat Abmagerung zur Folge, bedingt vielleicht durch Erschwerung des Stoffansatzes, daneben Störungen, die sich im Auftreten von katarrhalischen Entzündungen der Schleimhäute, vorwiegend der Atemwege und Entzündungen der Haut (Ekzeme) äußern. Gegenüber Mikroorganismen äußert sie sich in Abtötung (antiseptische Wirkung). Diese ist viel ausgesprochener als bei den anderen Halogenverbindungen, wie auch die Allgemeinschädigung gegenüber den höheren Wirbeltieren größer ist.

1) E. Steinauer, Über das Bromalhydrat und seine Wirkung auf den tierischen und menschlichen Organismus, Virchows Archiv 50, 235 (1870). — Ders., Untersuchungen über die physiologische Wirkung der Brompräparate, ebenda 59, 65 (1874).

2) Fuchs und Schultze, l. c. s. S. 92, Anm. 1.

3) E. Steinauer, l. c. s. oben Anm. 1. — J. Pohl, l. c. s. S. 113, Anm. 3.

Die Organwirkungen richten sich vor allem auf die Schilddrüse. Das Jod hat durchweg resorptionsfördernde Eigenschaften. Dadurch beschleunigt es den Übertritt des in den Schilddrüsenfollikeln in Gestalt des Kolloids aufgespeicherten Sekretes in die Blutbahn und gibt zu einer Massenwirkung des Schilddrüsenhormons Anlaß. Es stellt sich dann, besonders bei Individuen mit gesteigerter Ansprechbarkeit des Nervensystems, ein charakteristisches Vergiftungsbild ein<sup>1</sup>, das sich der Hauptsache nach auszeichnet durch starke Abmagerung, Aufregung, Schlaflosigkeit, geistige und motorische Unruhe, Mattigkeit, beschleunigte Herztätigkeit, Dyspnoe, Schwindel und in schweren Fällen Verwirrungs- und Tobsuchtsanfälle. Dieses unter der Bezeichnung Hyperthyreoidismus bekannte Krankheitsbild kann durch die verschiedensten organischen und anorganischen Jodpräparate ausgelöst werden, und da die Abspaltung von Jod aus organischen Jodverbindungen eine sehr verbreitete Erscheinung ist, so begegnet man ihm nach dem Gebrauch sehr vieler organischer Jodpräparate. Die aliphatischen zeigen sie alle. Ein Unterschied macht sich unter ihnen nur in bezug auf die Wirkungsintensität geltend und das hat seinen Grund darin, daß die Abspaltung des Jods im Organismus für die einzelnen Präparate verschieden ist. Individuelle Unterschiede rühren auch daher, daß die Ansprechbarkeit der einzelnen Menschen verschieden ist. Tiere sind in dieser Hinsicht weit weniger empfindlich als der Mensch.

Die lokale Gewebswirkung des Jods gestaltet sich bei den höheren Wirbeltieren ziemlich gleich, wie beim Menschen. Nach anhaltenden größeren Dosen Jod in irgendwelcher Bindung gehen sie in kürzerer oder längerer Zeit unter Abmagerung und allgemein kachektischen Erscheinungen zugrunde.

Was die betäubende Wirkung der jodhaltigen aliphatischen Verbindungen anbelangt, so wäre folgendes zu sagen:

Für Jodmethyl,  $\text{CH}_3\text{J}$ , ist festgestellt, daß es Sinken des Blutdruckes bewirkt.<sup>2</sup>

Jodoform, Trijodmethan,  $\text{CHJ}_3$ , das Homologen des Chloroforms, erzeugt beim Hund Trunkenheit und Benommenheit, wenn es in einer Menge von 1 g auf das Körperkilo peroral eingeführt wird.<sup>2</sup> Der Effekt macht sich erst nach ca. einer Stunde bemerkbar. Beim Kaninchen läßt sich keine Betäubung nachweisen, selbst in toxischen Dosen (1,5 bis 2 g auf das Körperkilo) nicht.

Bemerkt soll werden, daß die geschilderten toxischen Jodwirkungen häufig nach Jodoformgebrauch beobachtet werden.<sup>3</sup>

1) A. Oswald, l. c. s. S. 21, Anm. 1.

2) P. Mülzer, Über das Verhalten des Jodoforms im Tierkörper, Zeitschr. f. exp. Path. u. Therap. 1, 446 (1905). — Vgl. A. Jaquet, l. c. s. S. 114, Anm. 2.

3) C. Binz, Über Jodoform und über Jodsäure, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 8, 309 (1878). — A. Högges, Anmerkungen über die physiologische Wirkung des Jodo-

Die protoplasmaschädigenden Eigenschaften machen sich besonders gegenüber den Mikroorganismen geltend. Dadurch eignet sich Jodoform als vorzügliches Antiseptikum und Wunddesinfiziens. Ein wesentlicher Nachteil besteht in seinem durchdringendem Geruch.

Um letzteren zu umgehen, hat man verschiedene Derivate des Jodoforms hergestellt.

Hierher gehören Jodoformin,  $(\text{CH}_2)_6\text{N}_4 \cdot \text{CHJ}_3$ , ein Additionsprodukt von Hexamethylentetramin (s. dieses) und Jodoform, Jodoformogen, eine Verbindung von letzterem mit Eiweiß.

Jodäthyl (Äthyljodid),  $\text{C}_2\text{H}_5 \cdot \text{J}$ , verursacht bei Tieren langsam eintretende Narkose. Für den Menschen ist es als Anästhesierungsmittel empfohlen worden. Es hat sich jedoch für die Praxis als wenig brauchbar erwiesen. Es zersetzt sich schon am Licht und spaltet im Organismus sehr leicht Jod ab. Wegen der Gefahren der Jodvergiftung ist es darum nicht in Gebrauch gekommen.

Jodal,  $\text{CJ}_3 \cdot \text{CH}(\text{OH})_2$ , das Analogon des Chloralhydrates und Bromals besitzt eine noch stärkere lähmende Wirkung auf die peripheren Nervenendigungen, hat aber nur geringe hypnotische Eigenschaften.

Das Monojodderivat (Monojodacetaldehyd),  $\text{CH}_2\text{J} \cdot \text{CH}(\text{OH})_2$ , hat keine so starke hypnotische Kraft wie Chloral, aber eine starke depressive Wirkung auf das Herz.

Die ungesättigten Jodverbindungen sind alle sehr giftig, sie übertreffen beträchtlich die gesättigten, wie auch die nicht substituierten ungesättigten Verbindungen die gesättigten übertreffen. Äthylendijodid,  $\text{JHC}=\text{CHJ}$ , ist giftiger als Äthyljodid, Allyljodid,  $\text{CH}_2=\text{CH} \cdot \text{CH}_2\text{J}$ , giftiger als Propyljodid. Allyljodid wirkt lokal reizend auf die Schleimhäute. Noch giftiger, entsprechend der dreifachen Bindung, ist das Dijodacetylen,  $\text{JC}\equiv\text{CJ}$ . Es wirkt in Dosen von 0,1 g auf das Körperkilo beim Kaninchen in einigen Tagen tödlich.<sup>1</sup> Örtlich hat es starke Reizwirkung. Von Allgemeinsymptomen sind nur vorübergehende Zuckungen zu nennen. Als Todesursache wirkt wohl Atmungslähmung, wie ja auch Acetylen ein Atmungsgift ist. Ein äußerst heftiges Gift ist das ihm isomere Dijodacetyliden,  $\text{J}_2\text{C}=\text{C}$ . Eine Maus geht schon nach einer Viertelstunde ein, wenn man sie in ein Gefäß verbringt, auf dessen Grund 3 mg der Substanz gestreut sind, deren Dämpfe sie einatmet.<sup>2</sup> Auch gegenüber niederen Tieren und Pflanzen hat es starke giftige Eigenschaften.

---

forms und über seine Umwandlung im Organismus, ebenda 10, 228 (1879). — F. König, Die giftigen Wirkungen des Jodoforms, Zentralbl. f. Chir. (1882), 7 u. 8. — Falkson, Gefahren, Schattenseiten und Vorzüge der Jodoformbehandlung, Arch. f. klin. Chir. 28, 12 (1883).

1) E. Mebert, Über das Dijodacetylen, Arch. f. exper. Path. u. Pharm. 41, 114 (1898).

2) O. Loew, Über den Giftcharakter des Dijodacetylidens. Zeitschr. f. Biol. 37, 222 (1899).

Jodaceton,  $\text{CH}_3 \cdot \text{CO} \cdot \text{CH}_2\text{J}$ , hat örtliche Reizwirkung auf Schleimhäute.

Monojodessigsäure,  $\text{JCH}_2 \cdot \text{COOH}$ , ruft beim Frosch keines der von der Chlor- und Bromessigsäure ausgelösten Symptome hervor.<sup>1</sup>

Jodessigsäureäthylester,  $\text{CH}_2\text{J} \cdot \text{COO} \cdot \text{C}_2\text{H}_5$ , hat starke örtliche Reizwirkung auf die Schleimhäute.

Die jodierten Amide sollen weiter unten besprochen werden.

Es sind eine ganze Reihe noch anderer jodhaltiger aliphatischer Verbindungen hergestellt und in den Handel gekommen. Sie sind nur zur Hervorrufung der Jodwirkung im Gebrauch und werden dem ionisierten Jod dort vorgezogen, wo man eine langsame Wirkung des Jods erzielen will.

So ist zu nennen Jodipin, ein durch Addition von Jod an den ungesättigten Säureanteil des Sesamöls erhaltenes Produkt;

Jodbehensäure,  $\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{O}_3\text{J}$ , deren Calciumsalz unter dem Namen Sajodin vertrieben wird;

Dijod-n-propylalkohol,  $\text{CH}_2\text{J} \cdot \text{CHJ} \cdot \text{CH}_2\text{OH}$ , das im Handel unter der Marke Iothion kursiert;

Dijodbrassidinsäureäthylester, der unter der Marke Lipojodin kursiert.

### h) Ester

Die Ester der Fettsäurereihe haben die physiologischen Eigenschaften der Stammkörper. Sie wirken narkotisch. In quantitativer Hinsicht kommen sie den Alkoholen und Äthern gleich oder sind ihnen sogar überlegen, wenngleich die Narkose nicht so anhaltend ist wie bei letzteren. Wie dort geht dem narkotischen Zustand ein Exaltationsstadium voran, das namentlich bei kleinen Dosen deutlich zum Vorschein kommt. Die Atem- und Herztätigkeit ist nachweislich verstärkt<sup>2</sup>, ebenso die motorische und psychische Tätigkeit.

Unter den aliphatischen Estern findet man, wie bei den nicht substituierten Kohlenwasserstoffen, den Alkoholen und den Äthern und den Säuren eine Steigerung der Wirksamkeit mit zunehmender Länge der Kohlenstoffkette, womit hier die des Säureanteils gemeint ist. Sie steigt vom Ameisensäure- bis zum Baldriansäureester.

Die Ester der Fettsäuren sind neutrale, flüchtige, angenehm riechende, in Wasser im allgemeinen unlösliche Flüssigkeiten.

Wie in der Säure-, Alkohol- usw. Reihe macht das erste Glied insofern eine Ausnahme, als es wirksamer ist als die folgenden. Ameisen-

1) J. Pohl, l. c. s. S. 113, Anm. 3.

2) G. Vogel, Untersuchungen über die Wirkung einiger Säureäther, Inaug.-Diss., Bonn, 1897; s. auch Pflügers Archiv 67, 141 (1897).

säuremethylester,  $\text{CH}_3\cdot\text{OOCH}$ , erzeugt beim Kaninchen schon in kleinen Gaben in Dampfform eingeatmet Stupor, der bei kurzdauernder Einatmung rasch vorübergeht, bei langdauernder aber in einen komatösen Zustand übergeht, der zu Asphyxie und Tod führt.

Ähnlich, wenn auch schwächer, wirkt der Ameisensäureäthylester.

Die tödliche Dosis des Ameisensäuremethylesters beträgt beim Kaninchen bei subkutaner Applikation 0,7 ccm auf das Körperkilo, die des Äthylesters liegt über 1,0 ccm. Beide wirken lokal ätzend und reizen bei Einatmung die Luftwege.

Essigsäuremethyl- und -äthylester erzeugen beim Kaninchen Narkose ohne tödlichen Ausgang.

Die Essigsäureester der höheren aliphatischen Alkohole haben eine langsamere und anhaltendere Wirkung.

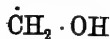
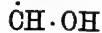
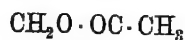
Der narkotische Effekt der Ester wird zunächst durch den Verschluß des freien Karboxyls bedingt. Das läßt sich aus den rein aliphatischen Estern nicht ohne weiteres entnehmen. Wir werden aber später (bei den Säureamiden) sehen, daß sie auch wieder zum Vorschein kommt, wenn das Karboxyl durch ein an und für sich nicht narkotisch wirkendes Radikal verschlossen wird. Auch bei Estern aromatischer Säuren werden wir erfahren, daß durch Verschluß des Karboxyls durch ein aliphatisches Radikal die Grundwirkung des sauren Anteils wieder zum Vorschein kommt.

Durch die Angliederung der sauren Komponente büßt der alkoholische Teil an Wirkungsintensität ein. So wirkt Essigsäuretrichlor-

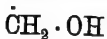
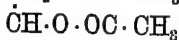
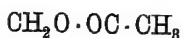
tertiärbutylester,  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{OOC}\cdot\text{CH}_3)_3$ , weniger stark narkotisch als Tri-

chlortertiärbutylalkohol. 0,5 g machen auf das Kilogramm Kaninchen  $3\frac{1}{2}$  stündigen Halbschlaf, während die entsprechende Dosis tertiärer Trichlorbutylalkohol 10 stündigen tiefen Schlaf verursacht.<sup>1</sup>

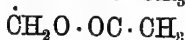
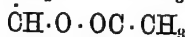
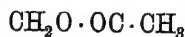
Andererseits besitzen Ester mehrwertiger Alkohole, die an und für sich unwirksam sind, narkotische Eigenschaften. Durch Verdeckung der hemmenden Hydroxyle kommt die Stammwirkung wieder zum Vorschein. Als Beispiel seien die Essigsäureester des Glycerins erwähnt.<sup>2</sup> Ihre Wirksamkeit steigt vom Mono- (I), über das Di- (II), zum Triacetin (III).



I.



II.



III.

1) A. Loewy und R. Wolfenstein, Über die pharmakodynamische Wirkung von Säureestern des tertiären Trichlorbutylalkohols, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 79, 318 (1916).

2) H. Meyer, l. c. S. 11, Ann. 1.



Die Wirksamkeit des alkoholischen Teils macht sich deutlich dort geltend, wo derselbe mit manifester eigener Wirksamkeit begabt ist, z. B. bei ungesättigten Alkoholen. Ester derselben lassen mehr eine Wirkung auf die lebenswichtigen Zentren der Atmung und der Blutzirkulation hervortreten, als auf die Großhirnrinde, ähnlich wie auch die Stammkörper und die freien Alkohole jene stärker beeinflussen als diese. Zu bemerken ist, daß auch hier das Formiat besonders energisch wirkt.

Allylformiat,  $\text{HCO} \cdot \text{OCH}_2 \cdot \text{CH} = \text{CH}_2$  bewirkt schon in kleinen Gaben — geprüft wurde es beim Hund und Kaninchen — heftige Darm-, Leber- und Nierenreizung. Es handelt sich hierbei um einen Effekt, der nicht allein dem Ameisensäureanteil, sondern auch dem Allyrest zukommt, da auch andere Allyl- wie auch Vinylverbindungen ihn zeigen. In großen Gaben wird die Atmung erregt und danach gelähmt.

Ester mehrbasischer Säuren verhalten sich wie die einbasischer. So erzeugt der neutrale Oxalsäureäthylester,  $\begin{array}{c} \text{COO} \cdot \text{C}_2\text{H}_5 \\ \text{COO} \cdot \text{C}_2\text{H}_5 \end{array}$ , typische Narkose.<sup>1</sup> Oxalsäurewirkung ist nicht zu beobachten.

Haben die Säuren als solche, d. h. als Neutralsalze, spezifische pharmakodynamische Eigenschaften, so kommen sie in den Estern zum Ausdruck. Das zeigt sich z. B. an den Salpetrigsäure- und Salpetersäureestern. Sie werden später in Zusammenhang mit den Nitroverbindungen besprochen werden.

Interessant wäre, Ester von anderen Säuren mit spezifischer Wirkung zu untersuchen, z. B. Ölsäure-, Eruksäureester.

Die Einführung von Halogenen in den Säureanteil ist noch wenig untersucht. A priori ist zu erwarten, daß durch die Einführung von Chlor- und Bromatomen die Wirksamkeit erhöht wird. Um so auffallender ist der Befund, daß Monochloressigsäure(tert.)trichlorbutylester,  $\text{Cl}_3\text{C} \cdot \text{CO}[\text{O} \cdot \text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CCl}_3]$ , sowie der Trichloressigsäure(tert.)trichlorbutylester,  $\text{Cl}_3\text{C} \cdot \text{CO}[\text{O} \cdot \text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CCl}_3]$ , in Gaben von 0,7 bis 1,0 g auf das Körperkilo beim Kaninchen nur sehr wenig oder kaum narkotisch wirken.<sup>2</sup> Auch der Brenztraubensäure(tert.)trichlorbutylester,  $\text{CH}_3 \cdot \text{CO} \cdot \text{CO}[\text{O} \cdot \text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CCl}_3]$ , ist selbst in Dosen von 1,0 g auf das Körperkilo wirkungslos, bzw. erzeugt allgemeine Lähmung und Tod. Als wirkungslos haben sich auch die Verbindungen des gleichen Alkohols mit Malonsäure bzw. Diäthylmalonsäure erwiesen. Neutraler Malonsäure(tert.)-

trichlorbutylester,  $\begin{array}{c} \text{CO} \cdot \text{O} \cdot \text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CCl}_3 \\ \text{CH}_2 \\ \text{CO} \cdot \text{O} \cdot \text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CCl}_3 \end{array}$ , neutraler Diäthylmalon-

1) R. Koch, Über die Wirkung der Oxalate auf den tierischen Organismus, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 14, 153 (1881).

2) A. Loewy und R. Wolfenstein, l. c. S. 107, Anm. 3.

$\text{CO} \cdot \text{O} \cdot \text{C}(\text{CH}_3)_2 \text{CCl}_3$   
 säure(tert.)trichlorbutylester,  $\dot{\text{C}}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$ , saurer Diäthyl-  
 $\text{CO} \cdot \text{O} \cdot \text{C}(\text{CH}_3)_2 \text{CCl}_3$   
 $\text{CO} \cdot \text{O} \cdot \text{C}(\text{CH}_3)_2 \cdot \text{CCl}_3$   
 malonsäure(tert.)trichlorbutylester,  $\dot{\text{C}}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$ , sind in  
 $\text{COOH}$

Gaben von 0,3 bis 0,7 g auf das Kilogramm Kaninchen wirkungslos.<sup>1</sup>

Es wäre zu untersuchen, ob schlechte Resorbierbarkeit eine Rolle spielt.

Der gemischte Äthylmalonsäure(tert.)trichlorbutylester,  $\text{CO} \cdot \text{OC}(\text{CH}_3)_2 \text{CCl}_3$ ,  $\dot{\text{CH}}_2$ , hat sich in Gaben von 1 g auf das Körperkilo als leicht  $\text{CO} \cdot \text{OC}_2\text{H}_5$  narkotisierend erwiesen.

Als auffälliger Befund mag auch erwähnt werden, daß Propionsäure(tert.)trichlorbutylester,  $\text{CH}_3 \cdot \text{CH}_2 \text{CO} \cdot \text{OC}(\text{CH}_3)_2 \text{CCl}_3$ , und Isovaleriansäure(tert.)trichlorbutylester,  $(\text{CH}_3)_2 \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CO}[\text{OC}(\text{CH}_3)_2 \text{CCl}_3]$ , beim Kaninchen starke Krampfwirkung haben, der erstere in Gaben von 0,8 g, der letztere in solchen von 0,5 g auf das Kilo. Es treten spontane, wie auch ganz besonders reflektorische, heftige Krämpfe auf, die allmählich in Lähmung namentlich des Hintergestells übergehen und schließlich von Tod durch Atemstillstand gefolgt sind. Es fragt sich, ob es sich nicht um Erstickungskrämpfe handelt.

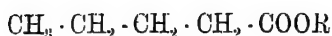
Noch heftiger, aber im übrigen qualitativ gleich, wirkt der Diäthylaminoisovaleriansäure(tert.)trichlorbutylester. Gaben von 0,6 g auf das Kilo Kaninchen erzeugen heftige klonische Krämpfe, Dyspnoe und Tod durch Atemstillstand nach vier Minuten.<sup>1</sup>

Diäthylaminoessigsäure(tert.)trichlorbutylester,  $(\text{C}_2\text{H}_5)_2 \text{N} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CO} \cdot \text{OC}(\text{CH}_3)_2 \text{CCl}_3$ , hat hingegen ausgesprochene narkotische Wirkung. Gaben von 0,3 g auf das Körperkilo erzeugen einen, wenn auch langsam entstehenden, dennoch mehrstündigen Schlaf. Tödlich wirkt die Dose von 0,6 g auf das Körperkilo. Ganz gleich, mit dem einzigen Unterschied, daß der Eintritt des Schlafes etwas rascher erfolgt, wirkt die entsprechende Dimethylverbindung.

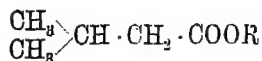
Die hier angeführten auffälligen Befunde bedürfen noch der Aufklärung. Es ist notwendig, analoge Verbindungen zu untersuchen.

Als Narkotika finden die Säureester der aliphatischen Reihe keine praktische Verwendung in der Therapie. Dagegen wird der exzitierende Effekt kleiner Dosen verwertet. Hierauf gründet sich der Gebrauch verschiedener Valerian- (I) und Isovaleriansäureester (II),

1) A. Loewy und R. Wolfenstein, l. c. S. 107, Anm. 3.



I.



II.

sowie der letztere enthaltenden Baldrianwurzel. Die „beruhigende“ Wirkung derselben bei nervös Asthenischen ist auf ihren schwach belebenden Effekt zurückzuführen. Aus dem gleichen Grunde werden Verbindungen der Valeriansäure- und Isovaleriansäure mit verschiedenen Kampferarten in der Therapie gebraucht.

Zu nennen sind der Isovaleriansäureborneolester (Bornyval), der Isovaleriansäureisoborneolester (Gynoval), der Bromisovaleriansäureborneolester (Valisan), der Isovalerylglykolsäureborneolester (Neobornyval), der Valeriansäurementholester (Validol), der Isovaleriansäureamylenhydratester (Valamin). Alle sind wasserhelle, in Wasser kaum lösliche Flüssigkeiten von schwach aromatischem Geruch und Geschmack.

Von den Estern anorganischer Säuren mit organischen Alkoholen sollen die der Schwefelsäure hier behandelt werden. Die der Salpetersäure und salpetrigen Säure werden in einem besonderen Abschnitt in Zusammenhang mit den Nitro- und Nitrosoverbindungen besprochen werden.

Schwefelsäuredimethylester (Dimethylsulfat),  $(\text{CH}_3)_2 \cdot \text{SO}_4$ , wirkt gleich den Ameisensäureestern vor allem lokal stark reizend.<sup>1</sup> Bei Einatmung seiner Dämpfe ruft er Entzündung der oberen Luftwege und unter Umständen der Lungen hervor. Die in den letzteren bedingten Schädigungen können einen schweren Charakter annehmen. Seine Allgemeinwirkung besteht in Krämpfen und Lähmung.

Schwefelsäurediäthylester (Äthylsulfat),  $\text{SO}_4(\text{C}_2\text{H}_5)_2$ , ätzt nicht, wirkt aber im übrigen wie der Vorerwähnte.

Im Gegensatz zu der zweifach ist die einfach alkylierte Säure wirkungslos. Monomethyl- und Monoäthylschwefelsäure,  $\text{CH}_3$ - bzw.  $\text{C}_2\text{H}_5 \cdot \text{SO}_4\text{H}$ , haben nur Säurewirkung.<sup>2</sup>

Chlorschwefelsäuremethylester,  $\text{Cl} \cdot \text{SO}_3 \cdot \text{CH}_3$ , und Chlorschwefelsäureäthylester,  $\text{Cl} \cdot \text{SO}_3 \cdot \text{C}_2\text{H}_5$  haben örtliche Reizwirkung und erzeugen bei Inhalation Entzündung der Luftwege.

### i) Säureamide

Die Säureamide haben die physiologischen Eigenschaften der Stammkörper, sie wirken hypnotisch.<sup>3</sup>

1) S. Weber, Über die Giftigkeit des Schwefelsäuredimethylesters (Dimethylsulfat) und einiger verwandter Ester der Fettreihe, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 47, 113 (1902). — J. Michiels, Sur la toxicité du sulfate neutre de méthyle, Arch. internat. de Pharmacodyn. 21, 467 (1911).

2) K. Uyeda, Beiträge zur Pharmakologie und Toxikologie der Äthylschwefelsäure, Therap. Monatsh. (1910) Jan.

3) W. Gibbs und E. Reichert, Systematische Untersuchung der Wirkung konstitutionell verwandter chemischer Verbindungen auf den tierischen Organismus, Arch. f.

Das erste Glied, das Formamid,  $\text{H} \cdot \text{CO} \cdot \text{NH}_2$ , fällt aus der Reihe, verhält sich also analog dem ersten Glied der Alkohol-, Aldehyd- und Säurereihe. Es ist ohne jede betäubende Kraft. Bei den folgenden Gliedern sehen wir die Wirksamkeit mit zunehmender Länge der Kohlenstoffkette eine Steigerung erfahren. Doch ist sie für die niederen Glieder noch ziemlich schwach.<sup>1</sup> Selbst für Valerylamid,  $\text{C}_4\text{H}_9 \cdot \text{CO} \cdot \text{NH}_2$ , beträgt die zur Erzeugung von Schlaf erforderliche Menge beim Hund 3 g auf das Körperkilo bei intravenöser Beibringung.

Neben der Betäubung lösen die Amide, namentlich in größeren Gaben, Reflexsteigerung und Krampferscheinungen vom Typus der Ammoniakkrämpfe aus, und in tödlichen Dosen Respirationslähmung.<sup>2</sup> Diese Wirkung ist ausgesprochen bei den niederen Gliedern der Reihe, am stärksten beim Formamid, weniger beim Acetamid und Propionamid. Die tödliche Dosis beträgt für Formamid, Acetamid und Propionamid beim Frosch 0,03, resp. 0,2 und 0,05 g pro 100 g Gewicht, beim Hund bei intravaskulärer Zufuhr für Formamid 1,5 bis 2,0 g, für Acetamid mehr als 5 g pro Kilo. Peroral bewirkt Formamid beim Hund sofort Erbrechen. Subkutan löst es (beim Hund) in Mengen bis zu 2 g pro Kilo nur Erbrechen, Unruhe und örtliche Schmerzen an der Einführungsstelle aus.<sup>3</sup>

Mit der Länge der Kohlenstoffkette nimmt die motorische Wirkung ab. Beim Butyrylamid ist sie nur noch ganz schwach, beim Valerylamid fehlt sie so gut wie vollkommen.

Die Amide der Oxyssäuren unterscheiden sich von den hydroxylfreien Verbindungen nicht. Milchsäureamid und  $\beta$ -Oxybuttersäureamid verhalten sich wie Propionsäure- resp. Buttersäureamid.<sup>4</sup>

Unter den Amiden der zweibasischen Säuren zeigt Oxamid eine auffallende Indifferenz. Für Hunde ist es in Mengen bis zu 5 g pro Kilo peroral gegeben anscheinend völlig wirkungslos.<sup>5</sup>

Das doppelte Verhalten der Amide ist darin begründet, daß sie sowohl als substituierte Kohlenwasserstoffe, wie als substituiertes Ammoniak aufgefaßt werden können. Beide Komponenten machen sich geltend, und zwar wirken beide einander entgegengesetzt, indem Ammoniak erregende Eigenschaften hat. Da die depressive Kraft der ersten Glieder der Methanreihe sehr gering ist, überwiegt bei den niederen Amiden die Ammoniakwirkung. Je größer das Molekül des aliphatischen Restes ist, desto mehr

(Anatom. u.) Physiol. (1892) Suppl.-Bd., 259. -- Buchholz, Zur Theorie der Alkoholwirkung, Inaug.-Diss., Marburg (1895).

1) H. Meyer, loc. cit. s. S. 11, Anm. 1.

2) P. Harras, Über die narkotische und krampferregende Wirkung aliphatischer und aromatischer Säuren und ihrer Amide, Arch. internat. de Pharmacodyn. 11, 431 (1903).

3) Gibbs und Reichert, l. c. s. S. 123, Anm. 3.

4) E. Nebelthau, Über die Wirkungsweise einiger aromatischer Amide und ihre Beeinflussung durch Einführen der Methyl- und Äthylgruppe, Arch. f. exper. Path. u. Pharm. 36, 451 (1895).

gewinnt seine Kraft gegenüber der des Ammoniakrestes an Präponderanz und übertrifft sie zuletzt. Das ist der Fall von der fünfatomigen Kohlenstoffkette an, dem Valerylderivat.

Die motorische Wirkung steigert sich bei der Alkylierung am Stickstoff. Dieser Effekt zeigt sich am besten bei den Verbindungen, die nur noch erregende Eigenschaften haben, bei denen also die Kohlenstoffkette schon lang genug ist, um die Wirkung der Aminogruppe zu paralysieren.

Valeriansäurediäthylamid,  $\text{CH}_3 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CO} \cdot \text{N} \begin{smallmatrix} \text{C}_2\text{H}_5 \\ \text{C}_2\text{H}_5 \end{smallmatrix}$ , zeigt im Gegensatz zum Valeriansäureamid deutlich erregende Wirkung. Beim mittelgroßen Frosch löst es in Gaben von 0,01 bis 0,02 g zunächst Erregung und danach eine mehrere Stunden anhaltende allgemeine Lähmung aus. Beim Warmblüter (Kaninchen, Hund, Katze) erzeugen 0,12 g auf das Kilo Körpergewicht subkutan beigebracht motorische und psychische Unruhe, sowie Erregung der Vasomotoren. 0,3 g auf das Körperkilo erzeugen lebhafte Erregung, Zittern, heftige klonische Krämpfe, Vasokonstriktion und Tod durch Herzlähmung.<sup>1</sup>

Unter dem Namen Valyl ist Valeriansäurediäthylamid als Belebungs- und Beruhigungsmittel bei hysterischen und neurasthenischen Zuständen in die Therapie eingeführt worden. Es ist eine stark riechende, farblose, wasserklare Flüssigkeit von scharfbrennendem Geschmack. S. P. 210°. Dosis: 0,25 bis 0,5 g mehrmals täglich in Gelatine- und Zucker- oder Glycerin-Kapseln.

Was die steigernde Wirkung der an den Stickstoff angegliederten Alkyle anbelangt, so ist vielleicht eine Zunahme der Beeinflussung der Ammoniakwirkung vom Methyl zum Äthyl zu beobachten. Eine weitere Progression zum Propyl oder Butyl ist dagegen nicht mehr wahrzunehmen, und vom Amyl an läßt sich sogar eine Abnahme feststellen. Valeriansäurediäthylamid, Valeriansäuredipropylamid und Valeriansäurediisobutylamid verhalten sich einander ziemlich gleich. Valeriansäurediamylamid ist dagegen so gut wie frei von jeder Krampfwirkung.<sup>2</sup>

Dieses Verhalten stimmt mit dem der Amine überein, für die auch nach anfänglicher Zunahme eine Abnahme der Ammoniakwirkung mit zunehmender Größe des Alkylmoleküls festgestellt ist.

Werden im Acetamid,  $\text{CH}_3 \cdot \text{CO} \cdot \text{NH}_2$ , die Methylwasserstoffe gegen Alkylradikale vertauscht, derart, daß eine verzweigte Kette entsteht, so nimmt das narkotische Vermögen auf Kosten der Krampfwirkung zu. Wir haben also hier wieder eine Bestätigung der schon mehrfach erwähnten Regel, wonach die Häufung von Alkylen um ein Kohlenstoffatom herum die aliphatischen Grundeigenschaften verstärkt. Entsprechend

1) H. Kionka und A. Liebknecht, Über ein neues Baldrianpräparat (Valeriansäurediäthylamid). Deutsch. med. Wochenschr. (1901), 849.

2) H. Hildebrandt, Untersuchungen über die Wirkungsweise einiger sekundärer Amine der Fettreihe und ihre Beeinflussung durch Einführen von Atomkomplexen der aromatischen und aliphatischen Reihe, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 54, 125 (1905).

dem Richardsonschen Gesetz macht sich der steigernde Einfluß um so mehr geltend, je größer das Molekulargewicht der Substituenten ist. Trime-

thylacetamid,  $\begin{matrix} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{matrix} \text{C} \cdot \text{CO} \cdot \text{NH}_2$ , hat in Gaben von 0,66 g auf das Körperkilo peroral gegeben beim Hund noch keinen depressiven Effekt. Diäthylacetamid,  $\begin{matrix} \text{C}_2\text{H}_5 \\ \text{C}_2\text{H}_5 \end{matrix} \text{C} \cdot \text{CO} \cdot \text{NH}_2$ , bewirkt beim gleichen Tier in Gaben von 0,7 g auf das Körperkilo bei gleichartiger Applikation einen mehrstündigen leichten Schlaf.<sup>1</sup>

Dipropylacetamid,  $\begin{matrix} \text{C}_3\text{H}_7 \\ \text{C}_3\text{H}_7 \end{matrix} \text{C} \cdot \text{CO} \cdot \text{NH}_2$ , macht bei gleicher Verabreichung und beim gleichen Tier schon in Gaben von 0,15 g auf das Kilo einen mehrstündigen tiefen Schlaf.

Letztere Substanz ist somit ein sehr wirksamer Körper, weit wirksamer als viele in der Therapie verwendete Schlafmittel. Sie wird trotzdem therapeutisch nicht verwendet.

Substituiert man in Verbindungen der eben erwähnten Art den Aminrest mit Alkylgruppen, so werden die Ammoniak Eigenschaften wieder wachgerufen. So hat Äthylpropylacetäthylamid,  $\begin{matrix} \text{C}_2\text{H}_5 \\ \text{C}_3\text{H}_7 \end{matrix} \text{C} \cdot \text{CO} \cdot \text{NH} \cdot \text{C}_2\text{H}_5$ , Krampfwirkung. Dipropylacetäthylamid,  $\begin{matrix} \text{C}_3\text{H}_7 \\ \text{C}_3\text{H}_7 \end{matrix} \text{C} \cdot \text{CO} \cdot \text{NH} \cdot \text{C}_2\text{H}_5$ , bewirkt beim Hund in einer Dosis von 0,2 g auf das Körperkilo anhaltende Unruhe, Zittern und klonische und tonische Krämpfe.

Durch Einführung einer zweiten Äthylgruppe resultiert ein sowohl narkotisch wie motorisch unwirksamer Körper, das Dipropylacetdiäthylamid,  $\begin{matrix} \text{C}_3\text{H}_7 \\ \text{C}_3\text{H}_7 \end{matrix} \text{C} \cdot \text{CO} \cdot \text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$ .

Dieses Verhalten, welches bis anhin nur an dieser Verbindung geprüft wurde, ist auffallend, denn abgesehen davon, daß es sich doch um den Eintritt der sonst so wirksamen Äthylgruppen handelt, steigert, wie wir gesehen haben, die gleiche Prozedur bei den nicht verzweigten Verbindungen die Krampfwirkung. Es läßt sich nur durch erschwerte Resorption erklären.

Tritt im Diäthylacetamid an Stelle des restierenden dritten Methylwasserstoffes eine zweite Karbamidgruppe ein, wodurch das Amid der zweibasischen Malonsäure entsteht, so nimmt die narkotische Wirkung beträchtlich ab. Diäthylmalonsäureamid,  $\begin{matrix} \text{C}_2\text{H}_5 \\ \text{C}_2\text{H}_5 \end{matrix} \text{C} \begin{matrix} \text{CO} \cdot \text{NH}_2 \\ \text{CO} \cdot \text{NH}_2 \end{matrix}$ , ist beim Hund in Gaben von 0,6 g auf das Körperkilo unwirksam. Das gleiche gilt für Dipropylmalonsäureamid,  $\begin{matrix} \text{C}_3\text{H}_7 \\ \text{C}_3\text{H}_7 \end{matrix} \text{C} \begin{matrix} \text{CO} \cdot \text{NH}_2 \\ \text{CO} \cdot \text{NH}_2 \end{matrix}$ , in der gleichen Dosis.

1) G. Fuchs und E. Schultze, l. c. S. 8. 92, Anm. 1.

Der Eintritt der zweiten negativierenden Karboxylgruppe hat also genügt, um die Wirksamkeit beträchtlich herabzusetzen. Es ist anzunehmen, daß sich in größeren Dosen schwache narkotische Wirkung zeigt.

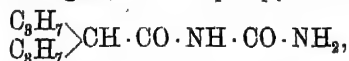
Voraussichtlich ist Malonsäureamid,  $\begin{array}{c} \text{CO} \cdot \text{NH}_2 \\ | \\ \text{CH}_2 \\ | \\ \text{CO} \cdot \text{NH}_2 \end{array}$ , in entsprechenden

Dosen gleichfalls wirkungslos. Für Oxamid,  $\begin{array}{c} \text{CO} \cdot \text{NH}_2 \\ | \\ \text{CO} \cdot \text{NH}_2 \end{array}$ , ist nachgewiesen, daß es in den verwendeten Dosen keine betäubende Wirkung hat.<sup>1</sup>

Bei den besprochenen, mehr oder weniger stark betäubenden Verbindungen tritt eine Verstärkung der Wirksamkeit ein, wenn an Stelle der Aminogruppe ein substituiertes Amid, Harnstoff, eingeführt wird. Die so entstandenen Ureide haben außerdem gegenüber den Amiden den Vorteil geringerer Schädlichkeit in bezug auf das Herz und die Atmung, die als eine Folge ihrer größeren chemischen Beständigkeit angesehen werden darf.

Während Diäthylacetamid beim Hund erst in Dosen von 0,7 auf das Körperkilo einen mehrstündigen, leichten Schlaf auslöst und Dosen von 0,6 g überhaupt unwirksam sind, erzeugt Diäthylacetylharnstoff,  $\begin{array}{c} \text{C}_2\text{H}_5 \\ \text{C}_2\text{H}_5 \end{array} \text{CH} \cdot \text{CO} \cdot \text{NH} \cdot \text{CO} \cdot \text{NH}_2$ , schon in Gaben von 0,25 g auf das Körperkilo vielstündigen, tiefen Schlaf, dem sich noch lang anhaltendes Taumeln anschließt.

Das folgende Homologen, der Dipropylacetylharnstoff,



ist wiederum weniger wirksam. Es verursacht beim Hund in Gaben von 0,2 g auf das Körperkilo nur mehrstündige Unsicherheit in den Bewegungen und Schläfrigkeit. Die Progression hört also hier im Gegensatz zur entsprechenden Amidverbindung schon beim Äthylderivat auf.

Der Dipropylacetylharnstoff erweist sich beträchtlich weniger wirksam als die entsprechende Amidverbindung, erzeugt doch diese, wie wir gesehen haben, in Dosen von 0,15 g auf das Kilo mehrstündigen, tiefen Schlaf. Möglicherweise spielt eine Erschwerung der Resorption des Harnstoffderivates gegenüber der des Amids eine Rolle.

Zu bemerken ist, daß Acetylharnstoff,  $\text{CH}_3 \cdot \text{CO} \cdot \text{NH} \cdot \text{CO} \cdot \text{NH}_2$ , sich beim Kaninchen in den angewendeten Gaben als narkotisch unwirksam erwiesen hat, womit freilich nicht gesagt ist, daß bei Steigerung der Gabe nicht doch Betäubung sich geltend macht.

Der zu einem Ringsystem geschlossene Diäthylacetylharnstoff, das Diäthylhydantoin (Diäthylglykolyharnstoff),  $\begin{array}{c} \text{C}_2\text{H}_5 \\ \text{C}_2\text{H}_5 \end{array} \text{C} \begin{array}{l} \text{— NH —} \\ \text{CO — NH} \end{array} \text{CO}$ , zeigt

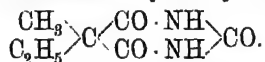
1) E. Nebelthau, l. c. S. 124, Anm. 4.

eine geringere Wirksamkeit als die offene Kette. Es bewirkt beim Hund in Dosen von 0,33 g auf das Kilo peroral verabreicht bloß etwas Unsicherheit und Schwerfälligkeit der Bewegungen, aber keinen Schlaf.

Dieses Verhalten ist damit zu erklären, daß Ringsysteme, insbesondere stickstoffhaltige, erregende Eigenschaften haben, die dann die narkotische Komponente unterdrücken. Die beiden Sauerstoffatome dürften allerdings diesen Einfluß herabmindern, doch muß ein solches System immer noch differenter wirken als der chemisch viel beständigere Harnstoff.

Eine namhafte Verstärkung der Wirkungsintensität hat der Ersatz der Ammoniakgruppe durch ein Harnstoffmolekül in der Malonsäurereihe. Hier erfolgt auch Ringschluß, doch ist der Charakter des Ringes ein anderer. In dieser Reihe, welche ausführlich untersucht ist, zeigt sich in prägnanter Weise der Einfluß der Natur der substituierenden Alkyle, die Überlegenheit der Äthylgruppe über die Methylgruppe und die noch größere Überlegenheit der Propylgruppe.

Malonylharnstoff (Barbitursäure),  $\begin{array}{c} \text{CO-NH} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{CH}_2 \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{CO-NH} \end{array} \text{CO}$ , hat keine nennenswerte narkotische Wirkung. Desgleichen nicht der ein Alkyl enthaltende Monoäthylmalonylharnstoff (Monoäthylbarbitursäure),  $\begin{array}{c} \text{C}_2\text{H}_5 \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{H} \end{array} \text{C} \begin{array}{c} \text{CO-NH} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{CO-NH} \end{array} \text{CO}$ . Er ist in Dosen bis zu 0,6 g auf das Kilo Körpergewicht peroral beim Hund verabreicht wirkungslos. Das gleiche gilt für Monopropylmalonylharnstoff,  $\begin{array}{c} \text{C}_3\text{H}_7 \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{H} \end{array} \text{C} \begin{array}{c} \text{CO-NH} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{CO-NH} \end{array} \text{CO}$ , in gleicher Dose. Ebenso ist wirkungslos der Methylgruppen enthaltende Dimethylmalonylharnstoff,  $\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{CH}_3 \end{array} \text{C} \begin{array}{c} \text{CO-NH} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{CO-NH} \end{array} \text{CO}$ , in Dosen bis zu 0,5 g auf das Körperkilo. Dagegen zeigt sich eine Wirkung bei dem neben einem Methyl ein Äthyl enthaltenden Methyläthylmalonylharnstoff,



Er bewirkt Schlaf in Dosen von 0,4 g auf das Körperkilo. Wirksamer ist der neben einem Methyl noch ein Propyl enthaltende Methylpropylmalonylharnstoff,  $\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{C}_3\text{H}_7 \end{array} \text{C} \begin{array}{c} \text{CO-NH} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{CO-NH} \end{array} \text{CO}$ . Er verursacht beim Hund schon in Gaben von 0,13 auf das Kilo vorübergehende Schläfrigkeit, während die vorerwähnte Verbindung in diesen Dosen völlig wirkungslos ist.

Noch weit wirksamer ist die zwei Äthylgruppen enthaltende Verbindung, der Diäthylmalonylharnstoff,  $\begin{array}{c} \text{C}_2\text{H}_5 \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{C}_2\text{H}_5 \end{array} \text{C} \begin{array}{c} \text{CO-NH} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{CO-NH} \end{array} \text{CO}$ . Er bewirkt schon in Gaben von 0,1 g auf das Körperkilo beim Hund mehrstündigen, tiefen Schlaf.



Nicht stärker als dieser wirkt das Äthylpropylderivat, der Äthylpropylmalonylharnstoff,  $\text{C}_2\text{H}_5\text{C}_3\text{H}_7\text{C}(\text{CO}\cdot\text{NH})_2\text{CO}$ . Wohl ist aber eine stärkere Wirkung bei der Dipropylverbindung, dem Dipropylmalonylharnstoff,  $\text{C}_3\text{H}_7\text{C}_3\text{H}_7\text{C}(\text{CO}\cdot\text{NH})_2\text{CO}$ , zu finden.

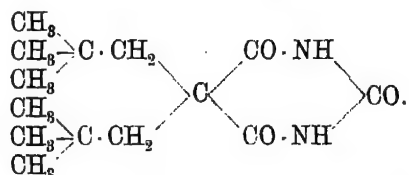
Wie aus dieser Zusammenstellung ersichtlich, nimmt mit der Zunahme der Molekulargröße der substituierenden Alkyle die Wirksamkeit deutlich zu. Dies gilt jedoch nur bis zum Propyl, denn werden noch höhere aliphatische Radikale eingeführt, so vermindert sich wieder der Wirkungs-

grad. Diisobutylmalonylharnstoff,

$$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{array} \begin{array}{l} \diagup \\ \diagdown \\ \diagup \\ \diagdown \end{array} \text{CH} \cdot \text{CH}_2 \begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \\ \diagup \\ \diagdown \end{array} \text{C} \begin{array}{l} \diagdown \\ \diagup \\ \diagdown \\ \diagup \end{array} \begin{array}{l} \text{CO} \cdot \text{NH} \\ \text{CO} \cdot \text{NH} \end{array} \begin{array}{l} \diagup \\ \diagdown \end{array} \text{CO},$$

macht in der gleichen Dosis wie der letzterwähnte Körper schwere Trunkenheit und erst später Schlaf.

Noch mehr hinter ihm zurück steht der Diisoamylmalonylharnstoff



Er verursacht nur Taumeln. Es ist nicht ausgeschlossen, daß die Resorption des aus einem großen Molekül bestehenden Körpers schwerer von statten geht.

Eine Verstärkung der Wirksamkeit gegenüber der gesättigte Radikale enthaltenden Verbindung ist beim Diallylmalonylharnstoff,  $\text{CH}_2=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{C} \begin{smallmatrix} \text{CO}\cdot\text{NH} \\ \text{CO}\cdot\text{NH} \end{smallmatrix} \text{CO}$ , nicht zu beobachten. Er verhält sich in seinem Wirkungsgrad wie das Dipropylderivat. Die Doppelbindung hat also keinen nachweisbaren verstärkenden Einfluß. Wohl scheint es aber als ob, namentlich bei Anwendung höherer Dosen, Symptome sich geltend machen, welche im Vergiftungsbild der Allylkörper hervortreten. Zu nennen sind verstärkte Atembewegungen und Temperaturabnahme.

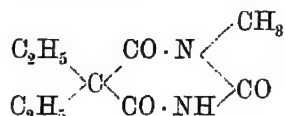
Die Einfuhr eines Phenylradikals neben einem Äthylrest in den Malonylharnstoff erhöht dessen Wirksamkeit, doch machen sich dabei naturgemäß aromatische Eigenschaften bemerkbar. Phenyläthylmalonylharnstoff,  $\text{C}_6\text{H}_5 \cdot \text{C}_2\text{H}_5 \cdot \text{C} \begin{smallmatrix} \diagup \text{CO} \cdot \text{NH} \\ \diagdown \text{CO} \cdot \text{NH} \end{smallmatrix} \text{CO}$ , wirkt stärker als der Diäthylkörper. Die Angliederung zweier Benzylradikale setzt die Wirksamkeit beträchtlich herab. Dibenzylmalonylharnstoff,  $\text{C}_6\text{H}_5 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{C}_6\text{H}_5 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{C} \begin{smallmatrix} \diagup \text{CO} \cdot \text{NH} \\ \diagdown \text{CO} \cdot \text{NH} \end{smallmatrix} \text{CO}$ , ist wirkungslos beim Hund in Gaben von 0,4 g auf das Körperkilo.

Wird im Diäthylmalonylharnstoff der Ring geöffnet, so hört jede Wirkung auf. Diäthylmalonsäureureid,  $\begin{matrix} \text{C}_2\text{H}_5 \\ \text{C}_2\text{H}_5 \end{matrix} > \text{C} \begin{matrix} \text{COOH} \\ \text{CO} \cdot \text{NH} \cdot \text{CO} \cdot \text{NH}_2 \end{matrix}$ , betäubt nicht. Hierfür ist die Gegenwart des freien Hydroxyls verantwortlich zu machen.

Von besonderem Interesse ist, daß der Ersatz des Harnstoffradikals durch einen Guanidinrest, also der Ersatz der Carbonylgruppe des Harnstoffmoleküls durch eine Imidgruppe, die Wirksamkeit der Diäthylverbindung aufhebt. Dipropylmalonylguanidin,  $\begin{matrix} \text{C}_3\text{H}_7 \\ \text{C}_3\text{H}_7 \end{matrix} > \text{C} \begin{matrix} \text{CO} \cdot \text{NH} \\ \text{CO} \cdot \text{NH} \end{matrix} > \text{NH}$ , hat keine schlafmachende Wirkung.

Dagegen hebt der Ersatz des Harnstoffs durch Thioharnstoff, also der Ersatz des Sauerstoffs des Harnstoffmoleküls durch ein Atom Schwefel, die hypnotische Kraft nicht auf, wohl verleiht er aber der Verbindung giftige Eigenschaften. Diäthylmalonylthioharnstoff,  $\begin{matrix} \text{C}_2\text{H}_5 \\ \text{C}_2\text{H}_5 \end{matrix} > \text{C} \begin{matrix} \text{CO} \cdot \text{NH} \\ \text{CO} \cdot \text{NH} \end{matrix} > \text{CS}$ , macht beim Hund in Gaben von 0,12 g auf das Körperkilo peroral verabreicht Schlaf, in welchem das Tier nach einigen Stunden zugrunde geht.

Den gleichen Effekt hat die Methylierung am Stickstoff. C-, C-Diäthyl-N-Methylmalonylharnstoff,



bewirkt beim Hund in Gaben von 0,16 g auf das Körperkilo zunächst Trunkenheit, dann Schlaf und anschließend Tod.

Unter den besprochenen Verbindungen, deren Darstellung und physiologisches Studium wir größtenteils den Arbeiten Emil Fischers und v. Merings<sup>1</sup> verdanken, haben verschiedene praktische Bedeutung als Schlafmittel gewonnen. Als eine solche ist der Diäthylmalonylharnstoff (Diäthylbarbitursäure) zu nennen, der als Veronal<sup>2</sup> im Handel ist.

Veronal ist ein weißes, geruchloses, schwach bitter schmeckendes, in kaltem Wasser schwer, in heißem leicht lösliches Kristallpulver, F.=191°. Es hat sich als Schlafmittel allgemein sehr gut bewährt. Dosis: 0,5 g, auf welche Schlaf nach ca. 20 Minuten eintritt. Es ist abgesehen von seltenen Ausnahmen ein ungefährliches Hypnotikum.

Das Mononatriumsalz, Veronalnatrium oder Medinal,  $\begin{matrix} \text{C}_2\text{H}_5 \\ \text{C}_2\text{H}_5 \end{matrix} > \text{C} \begin{matrix} \text{O} - \text{Na} \\ \text{C} = \text{N} \\ \text{CO} \cdot \text{NH} \end{matrix} > \text{CO}$ , ist in Wasser leichter löslich und darum besser einnehmbar. Dosis wie für Veronal.

Nebenwirkungen auf das Herz und die Atmung sind für beide Verbindungen in therapeutischen Dosen in der Regel nicht zu beobachten. Mitunter macht sich Schläfrigkeit

1) E. Fischer und J. v. Mering, Über eine neue Klasse von Schlafmitteln, Therap. d. Gegenw. (1903) 97.

2) E. Fischer und J. v. Mering, Über Veronal, Therap. d. Gegenw. (1904) 145.

keit am folgenden Tage geltend, verbunden mit Schwindel und Übelkeit. Dieses hängt mit der langsamen Ausscheidung zusammen.<sup>1</sup> Bei längerer Darreichung birgt es die Gefahr der Kumulation in sich.

Es wird im Organismus nur langsam abgebaut. Bei subkutaner Anwendung kleiner Gaben der Natriumverbindung erscheinen im Tierversuch ca. 90 % im Harn wieder. Bei großen Dosen hat man beim Hund eine Ausscheidung von 40 bis 50 % gefunden.<sup>2</sup> Es ist darum nicht zu verwundern, daß es kumulativ wirkt. Es sind Fälle von tagelanger Schläfrigkeit und Benommenheit beobachtet worden.

Tödliche Gaben für den Menschen sind 4,5 bis 5,0 g, doch sind Fälle bekannt, wo nach einmaliger Einnahme von 5,0 g Genesung wieder eingetreten ist. Selbst bei tiefster Bewußtlosigkeit sind die Atmung und und Herztätigkeit noch relativ gut erhalten.

Die tödliche Minimaldosis ist für die Katze 0,3 bis 0,35 g Körperkilo, für das Kaninchen 0,4 g und für den Frosch 1,5 g auf das Kilo Gewicht berechnet.<sup>3</sup> Beim Frosch setzt es den Blutdruck ziemlich stark herab, was zum Teil auf eine peripher lähmende Wirkung auf die Gefäßwandungen zurückzuführen ist.<sup>4</sup>

Veronal ist mit Chinin verbunden worden und die Verbindung unter dem Namen Chineonal in den Handel gekommen:  $\text{C}_2\text{H}_5 > \text{C} < \begin{matrix} \text{CO} \cdot \text{NH} \\ \text{CO} \cdot \text{NH} \end{matrix} > \text{CO} \cdot$  ( $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_2$ ). Es ist als Antifebrile und Antineuralgikum empfohlen worden. Dosis: 0,6 bis 0,75 g.<sup>5</sup>

Weiterhin ist Veronal mit Kodein verbunden und die Verbindung als Kodeonal<sup>6</sup> in den Handel gebracht worden. Dosis: 0,3 g.

Vorübergehende praktische Verwendung hat die Dipropylbarbitursäure unter dem Namen Proponal gefunden.<sup>7</sup> Es wirkt stärker und rascher als Veronal<sup>8</sup>; andere Vorzüge hat es gegenüber diesem nicht.

Ferner ist in der Therapie die Phenyläthylbarbitursäure unter der Marke Luminal verwendet worden. Es ist ungefähr so wirksam wie

1) E. Fischer und J. v. Mering, l. c. s. S. 130, Anm. 2.

2) C. Bachem, Das Verhalten des Veronals (Veronalnatriums) im Tierkörper bei einmaliger und bei chronischer Darreichung. Arch. f. exper. Path. u. Pharm. 63, 228 (1910).

3) C. Roemer, Untersuchungen zur Pharmakologie des Veronals, Arch. f. exper. Path. u. Pharm. 66, 241 (1911).

4) C. Jacoby und C. Roemer, Untersuchungen zur Pharmakologie des Veronals, II. Teil, Arch. f. exper. Path. u. Pharm. 66, 261 (1911). — C. Jacoby, Untersuchungen zur Pharmakologie des Veronals, III. Teil, ebenda 66, 296 (1911).

5) Winternitz, Med. Klinik (1912) 614. — Fränkel und Hauptmann, ebenda (1912), 1871. — Pauli, Deut. med. Wochenschr. (1913) 1880.

6) Bachem, Berl. klin. Wochenschr. (1913) 260. — H. Stursberg, Münch. med. Wochenschr. (1912) 983.

7) E. Fischer und J. v. Mering, Über Proponal, ein Homologen des Veronal, Med. Klinik (1905) 1327.

8) Römheld, Therapie der Gegenwart (1906) 190. — Ziehen, Deut. med. Wochenschr. 1908.

Proponal.<sup>1</sup> Doch hat es zuweilen schon in geringen Gaben eine ungünstige Wirkung auf die Zirkulation. Dosis: 0,3 g. In größeren Dosen besitzt es unangenehme Nachwirkungen (eingenommenen Kopf und Schläfrigkeit am anderen Tag). Auch verursacht es gern epileptiforme Krämpfe und Temperaturabfall.

Als leicht lösliches Präparat ist das Luminalnatrium im Handel, doch steht es in seiner Wirksamkeit hinter dem Luminal zurück.

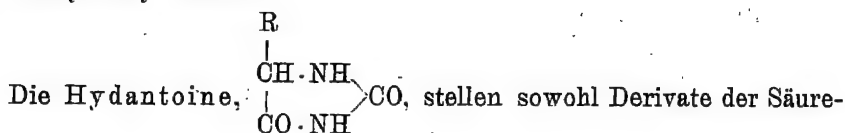
Die Diallylbarbitursäure hat unter dem Namen Dial Eingang in die Therapie gefunden. Es wirkt wie Proponal. Dosen: 0,1 bis 0,2 g. Im Organismus wird es im Gegensatz zu den anderen (gesättigten) Derivaten bis zu 80 % abgebaut.

Eine Verbindung von Diallylbarbitursäure mit Äthylmorphin nebst einem Zuschlag von reinem Dial ist als Didial in den Handel gekommen. Es entfaltet gegenüber Dial eine verstärkte narkotische Wirkung, ohne Steigerung der Toxizität.

Eine Kombination von Diallylbarbitursäure und p-Acetaminophenolallyläther ist unter der Marke Dialacetin im Handel. Hierbei wird die analgetische Wirkung des p-Acetaminophenolallyläthers zur Unterstützung der hypnotischen Wirkung verwendet.

Alle die genannten Produkte mit Ausnahme der Natriumverbindungen (Veronal-, Luminalnatrium) sind in Wasser sehr schwer löslich. Ebenso leicht löslich wie die Natriumverbindungen ist dagegen das Diäthyl- resp. Diallylbarbitursäure Diäthylamin. Eine Kombination beider wird unter der Marke Somnifen vertrieben. Dosis: 0,2 bis 0,4 g. Es ist rasch resorbierbar und im Gegensatz zu den Natriumverbindungen ebenso wirksam als Veronal und Luminal. Die neueste Kombination auf diesem Gebiet stellt das allylisopropylbarbitursäure Diäthylamin dar. Es kommt in seiner Wirkungsintensität dem Dial gleich.<sup>2</sup>

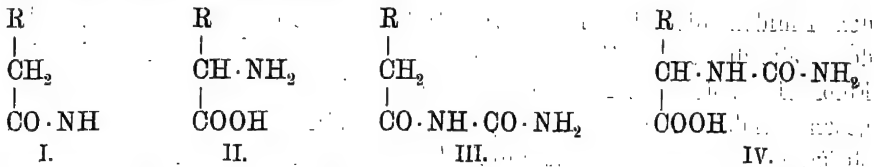
Es ist weiter oben berichtet worden, daß das durch Ringschluß aus Diäthylacetylharnstoff erhaltene Produkt, das Diäthylhydantoin, keine schlafmachenden Eigenschaften besitzt, im Gegensatz zur offenen Kette, dem Diäthylacetylharnstoff.



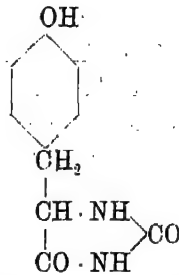
1) Rosenfeld, Therapie der Gegenwart (1912), Aug. Tierversuche: W. L. Symes, Observations on anaesthesia by phenyl-ethyl-malonyl urea, Journ. of Physiol. 49, 126 (1914). — Ders., Anaesthesia by hypodermic injection of phenyl-ethyl-malonyl urea, II note. Proceed. of the Physiol. Soc., Journ. of Physiol. 19, XVIII (1915).

2) B. Wiki, Recherches pharmacodynamiques sur les somnifères de la série barbiturique, Arch. intern. de Pharmacodyn. 27, 117 (1922).

amide (I), wie der Aminosäuren (II) dar, sind also Anhydride der Ureide (III), wie der Uraminosäuren (IV).



Aminosäuren haben keine hypnotische Wirkung. Sie bilden zum größten Teil die einfachen Komponenten des Eiweißmoleküls. Auch Hydantoine stellen Produkte des Stoffwechsels dar, indem sie im menschlichen Organismus zur Entstehung kommen, wenn große Mengen Aminosäuren eingegeben werden. So findet man im Harn nach großen Gaben von Tyrosin, Tyrosinhydantoin.<sup>1</sup>



Die Hydantoine besitzen demnach mehr die dynamischen Eigenschaften der Uraminosäuren als die der Ureide.

Beachtenswert ist, daß selbst die Einführung zweier Äthylgruppen in das Hydantoin der Verbindung keine hypnotische Kraft verleiht. Wohl tritt aber eine solche auf bei Einführung einer Phenylgruppe neben einer Äthylgruppe.  $\gamma$ - $\gamma$ -Phenyläthylhydantoin, 
$$\begin{array}{c} C_6H_5 \quad NH-CO \\ \quad \diagdown \quad \diagup \\ C_2H_5 \quad CO-NH \end{array}$$
, ist

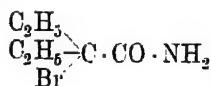
als Schlafmittel empfohlen worden.<sup>2</sup> Beiläufig sei darauf aufmerksam gemacht, daß es die gleichen Substituenten hat wie das Luminal. Die chemisch wirksamen Gruppen, Harnstoff, Phenyl, Äthyl, sind aber bei ihm enger miteinander verkettet als im Luminal. Über etwelche aromatische Eigenschaften (Krampfwirkung) ist nichts in der Literatur zu finden. Es ist aber anzunehmen, daß es sich in dieser Hinsicht dem Luminal ähnlich verhält. Das Produkt ist als Nirvanol<sup>3</sup> in den Handel gekommen. Es kommt ungefähr dem Luminal gleich, hat aber seine Toxizität nicht. Dosis: 0,25 bis 0,5 g.

1) H. Blendermann, Beiträge zur Kenntnis der Bildung und Zersetzung des Tyrosins im Organismus, Zeitschr. f. physiol. Chem. 6, 234 (1882).

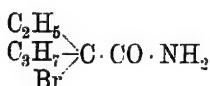
2) A. Piotrowski, Über Hydantoine als Hypnotika, Münch. med. Wochenschr. 1916) 1512.

3) H. Curschmann, Über die therapeutische und toxische Wirkung des Nirvanols, Therapeut. Monatsh. (1918), Nr. 2.

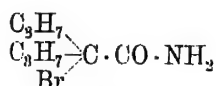
Einen ausschlaggebenden Einfluß zeigt, wie bei den nicht substituierten Kohlenwasserstoffen, den Alkoholen und Aldehyden, auch bei den Amidn die Einführung von Halogen. Darunter sind, wie auch dort, allerdings nur Chlor und Brom zu verstehen, während Jod und Fluor eine solche Beeinflussung abgeht. Diäthylacetamid wirkt, wie wir gesehen haben, nur schwach hypnotisch. Wird nun das freie Wasserstoffatom der Methylgruppe durch Brom ersetzt, so resultiert ein stark wirksamer Körper. Dasselbe gilt für die entsprechende Äthylpropyl- und die Dipropylverbindung.



I.



II.



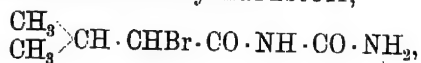
III.

Zur Erzeugung eines mehrstündigen Halbschlafs sind beim Hund 0,7 g Diäthylacetamid auf das Körperkilo notwendig. 0,6 g sind wirkungslos. Bromdiäthylacetamid (I) bewirkt schon in Gaben von 0,3 g 26stündigen Schlaf. Die gleiche Menge Bromäthylpropylacetamid (II) macht 9stündigen Schlaf und von Bromdipropylacetamid (III) machen 0,2 g 7 stündigen Schlaf.

Von den drei Verbindungen hat die wirksamste, das Bromdiäthylacetamid, unter dem Namen Neuronal Aufnahme in den Arzneischatz gefunden. Es ist ein mildes Schlafmittel. In Dosen von 0,3 g ist es ein schätzenswertes Sedativum.<sup>1</sup>

Damit das Halogen die hypnotische Kraft der Amide erhöht, ist es notwendig, daß es direkt an den Kohlenstoff gebunden ist; an Stickstoff gebunden hat es keine Wirkung. Dipropylacetbromamid,  $\begin{array}{c} \text{C}_3\text{H}_7 \\ \diagup \\ \text{C}_3\text{H}_7\text{---CH---CO---NH---Br} \\ \diagdown \end{array}$  ist ohne Wirkung.

Wir haben weiter oben gesehen, daß die Einführung eines Harnstoffmoleküls an Stelle einer Aminogruppe die Wirksamkeit wesentlich verstärkt. Dasselbe läßt sich bei den halogenhaltigen Verbindungen nachweisen.  $\alpha$ -Bromisovaleriansäureamid,  $\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \diagup \\ \text{CH}_3\text{---CH---CHBr---CO---NH}_2 \\ \diagdown \end{array}$ , erzeugt beim Hund und Kaninchen Schlaf in Gaben von 0,7 g auf das Körperkilo.  $\alpha$ -Bromisovalerianylharnstoff,

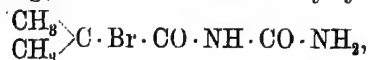


1) G. Fuchs und E. Schultze, l. c. s. S. 92, Anm. 1. — L. Bleibtreu, Erfahrungen über die Anwendung des Neuronal, Münch. med. Wochenschr. (1905), Nr. 15 — K. Schultze, Über Neuronal. Therapie der Gegenwart (1905), 14. — A. v. d. Eeckhout, Studien über die hypnotische Wirkung in der Valeriansäuregruppe, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 57, 338 (1907). — H. Krieger und R. v. d. Velden, Zur Beruhigungs- und Einschläferungstherapie, Deut. med. Wochenschr. (1907), Nr. 6. — S. Takeda, Arch. intern. de Pharmacodyn. 21, 203 (1911). — I. Kwan, ebenda 22, 331 (1912).

tut dasselbe schon in Gaben von 0,2 g. Das Verhältnis zwischen beiden ist also gleich, wie bei den halogenfreien Verbindungen. Außerdem beobachten wir auch hier eine geringere Giftigkeit gegenüber dem Kreislauf und der Atmung. Während  $\alpha$ -Bromisovaleriansäureamid beide schon in geringeren als narkotischen Gaben schädigt, ist die entsprechende Harnstoffverbindung auch in schlafmachenden Gaben von einer solchen Wirkung frei. Erst Gaben von 1 g auf das Körperkilo führen bei Tieren den Tod herbei.<sup>1</sup>

$\alpha$ -Bromisovalerianylharnstoff ist unter der Bezeichnung Bromural in den Handel gekommen. Es ist ein schwaches Hypnotikum und brauchbares Sedativum. Dosen: 0,3 bis 0,6 g. Im Tierexperiment läßt sich durch große Gaben tiefe Narkose ohne Beeinträchtigung des Kreislaufs und der Atmung hervorrufen.<sup>2</sup>

Im Bromural spielt neben dem Bromatom die Isopropylgruppe eine besondere Rolle. Es ist dies daraus zu entnehmen, daß die analoge Buttersäureverbindung, der  $\alpha$ -Bromisobutyrylharnstoff,

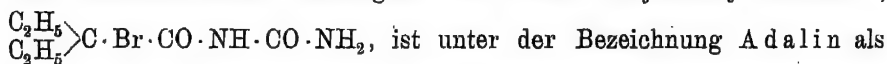


bei dem das Wasserstoffatom des mittleren Kohlenstoffs der Isopropylgruppe durch Brom ersetzt ist, keine narkotischen resp. keine beruhigenden Eigenschaften hat. Selbst in Gaben von 1 g auf das Körperkilo ist es beim Kaninchen wirkungslos.

Wird die eine endständige Methylgruppe durch ein Äthyl ersetzt, so macht sich betäubende Wirkung geltend.  $\alpha$ -Brommethyläthyl-

acetylharnstoff,  $\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \text{C}_2\text{H}_5 \end{array} > \text{C} \cdot \text{Br} \cdot \text{CO} \cdot \text{NH} \cdot \text{CO} \cdot \text{NH}_2$ , wirkt schwach narkotisch. Er steht somit dem gleichviel Kohlenstoffatome enthaltenden  $\alpha$ -Bromisovalerianylharnstoff bedeutend nach. Dafür schädigt er mehr den Kreislauf und die Atmung. Gaben von 0,5 g auf das Körperkilo führen beim Kaninchen den Tod herbei, geringere erzeugen keinen wirklichen Schlaf, sondern nur einen kataleptischen Zustand.

Wird die zweite endständige Methylgruppe durch ein Äthyl ersetzt, so nimmt die betäubende Kraft noch mehr zu und die schädigende auf den Kreislauf und die Atmung ab.  $\alpha$ -Bromdiäthylacetylharnstoff,



ist unter der Bezeichnung Adalin als Sedativum im Handel.<sup>3</sup> Es stellt das Harnstoffderivat des Neuronals dar.

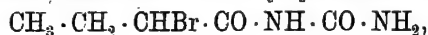
1) A. v. d. Eeckhout, l. c. s. S. 134, Anm. 1.

2) Krieger und v. d. Velden, l. c. s. S. 134, Anm. 1. — A. v. d. Eeckhout, l. c. s. Anm. 1. — Y. Airila, Experimentelle Untersuchungen über zwei bromsubstituierte Acidylcarbamide: das Bromural und das Adalin, Skand. Arch. f. Physiol. 28, 193 (1913).

3) Impens, Med. Klinik (1910), Nr. 47. — Traugott, Berl. klin. Wochenschr. (1912), Nr. 3. — Glombitza, Münch. med. Wochenschr. (1912), 307. — Airila, l. c. s. Anm. 2.

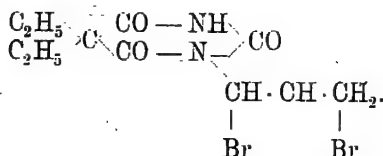
In Gaben von 0,25 bis 0,5 g wirkt es als Sedativum, von 0,5 bis 1 g wird es als Einschläferungsmittel gebraucht. Es ist ein schwaches, unschädliches Schlafmittel, frei von unangenehmen Neben- und Nachwirkungen.

Zu bemerken ist, daß  $\alpha$ -Brombutyrylharnstoff,



ebenso wie  $\alpha$ -Brombuttersäureamid,  $\text{CH}_3 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CHBr} \cdot \text{CO} \cdot \text{NH}_2$ , nicht narkotisch, wohl aber kreislauf- und atmungsstörend wirkt. Letzteres erzeugt sogar heftige Krämpfe in einer Dosis von 1 g auf das Körperkilo beim Kaninchen. Hier machen sich also die Ammoniakwirkungen geltend, wie bei der nicht bromierten Verbindung. Das Halogen vermag also jene nicht aufzuwiegen. Ohne betäubende Wirkung ist  $\alpha$ -Bromisobuttersäureamid,  $\text{CH}_3 \cdot \text{CH}(\text{Br}) \cdot \text{CO} \cdot \text{NH}_2$ , in Dosen von 1 g auf das Körperkilo.

Von Bromderivaten der Barbitursäure ist die Dibrompropyl-diäthylbarbitursäure beschrieben und unter dem Namen Diogenal in den Handel gekommen.



Es steht dem Veronal an schlafmachender Wirkung nach, ist auch wenig schädlich gegenüber dem Kreislauf und der Atmung. Dosen: 1 g als Sedativum.

Chlorderivate der Säureamide haben sich keine bewährt, noch weniger Jodderivate. Erstere wirken wohl hypnotisch, sind aber giftig.

Welche Bedeutung der Natur des Halogens für die physiologische Wirkung zukommt, läßt sich in prägnanter Weise an folgendem Beispiel zeigen. Isovalerianylharnstoff wie auch Isovaleriansäureamid üben beide beim Warmblüter eine nur relativ geringe betäubende Wirkung aus. Selbst 1 g auf das Körperkilo erzeugt beim Kaninchen noch keinen Schlaf, sondern nur Muskelschwäche und Inkoordination der Bewegungen.  $\alpha$ -Bromisovalerianylharnstoff ruft beim Kaninchen und Hund in Gaben von 0,2 g auf das Körperkilo Schlaf hervor, ohne schädliche Nebenwirkungen und ohne motorischen Effekt.  $\alpha$ -Chlorisovalerianylharnstoff erzeugt bei 0,25 g auf das Körperkilo Erregung und wirkt narkotisch erst bei 0,3 g.  $\alpha$ -Jodisovalerianylharnstoff ist in Dosen von 1 g auf das Körperkilo ohne betäubende Wirkung, dafür ist es wie die meisten organischen Jodverbindungen giftig. Nach der Eingabe von 1 g auf das Körperkilo gehen Kaninchen nach 1 bis 2 Tagen ein.

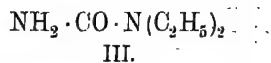
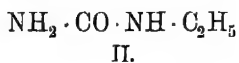
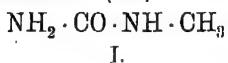
Abstrahieren wir von dem Jod, dem eine depressive Wirkung in nur geringem Grade zukommt, so ließe sich sagen, daß im allgemeinen



zwischen den Chlor- und Bromprodukten, abgesenen von dem quantitativen Unterschied, sich insofern eine Differenz geltend macht, als erstere mehr die motorische Sphäre des Großhirns, letztere mehr die sensible beeinflussen.

Als Säureamid ist der Harnstoff (Karbamid),  $\text{NH}_2 \cdot \text{CO} \cdot \text{NH}_2$ , zu betrachten, nämlich als Amid der hypothetischen Kohlensäure,  $\text{CO}(\text{OH})_2$ . Gemäß den Erfahrungen an anderen Säureamiden sollte man von ihm starke Ammoniakwirkung erwarten, da der Ammoniakanteil den Säureanteil im Molekül bedeutend überwiegt. Er ist jedoch dynamisch sehr wenig different. In Gaben von 5 bis 6 g auf ein Kilo Tier ist er völlig wirkungslos. Erst in exzessiven Gaben (70 bis 80 g auf ein Liter Blut intravenös) hat er toxische Eigenschaften und bewirkt Krämpfe, allgemeine Lähmung und Tod.<sup>1</sup> In solchen von 0,1 g erzielt man bei Fröschen leichten Stupor und Paresen.<sup>2</sup> Diese physiologische Indifferenz hängt mit der außerordentlich großen chemischen Beständigkeit der Verbindung zusammen.

In Übereinstimmung mit der dynamischen Indifferenz vermag im Gegensatz zu anderen Säureamiden die Angliederung primärer Alkyle wenigstens an die eine der beiden Aminogruppen keine Ammoniakwirkung manifest zu machen. Methyl- (I), Äthyl- (II) und Diäthylharnstoff (III)



sind dynamisch unwirksam. Kaninchen vertragen 3 bis 4 g ohne irgendwelchen Effekt.<sup>3</sup> Werden dagegen beide Aminogruppen alkyliert, so kommt Ammoniakwirkung zum Vorschein. Triäthylharnstoff,  $\text{C}_2\text{H}_5 \cdot \text{NH} \cdot \text{CO} \cdot \text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$ , löst in Dosen von 2 g auf das Körperkilo beim Kaninchen Krämpfe aus, in denen das Tier innerhalb 24 Stunden zu Grunde geht.

Die Angliederung eines ungesättigten Alkyls ändert die Sachlage nicht. Allylharnstoff,  $\text{NH}_2 \cdot \text{CO} \cdot \text{NH} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH} = \text{CH}_2$ , ist wenigstens in Gaben von 0,1 g auf das Kilo wirkungslos.

Ebensowenig wird Ammoniakwirkung durch Angliederung eines tertiären Alkyls hervorgerufen. Ja in diesem Fall erlebt man sogar, daß der physiologische Effekt verzweigter Alkylgruppen sich geltend macht und der Verbindung hypnotische Eigenschaften verleiht. Tertiärer

Butylharnstoff,  $\text{NH}_2 \cdot \text{CO} \cdot \text{NH} \cdot \text{C} \begin{smallmatrix} \text{CH}_3 \\ \diagup \\ \text{CH}_3 \\ \diagdown \\ \text{CH}_3 \end{smallmatrix}$ , erzeugt Betäubung. Hier hat

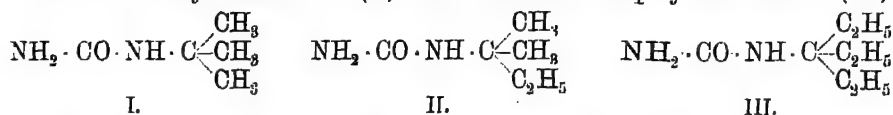
1) Falck, Toxikologische Studien, Deut. Klinik (1872). — Lammers, Versuche mit Harnstoff (1872). — Bouchard, Leçons sur les auto-intoxications (Paris 1887), 63.

2) A. Döllker, Die Wirkung von drei isomeren Sulfoharnstoffderivaten, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 38, 321 (1897).

3) Schneegans und Mering, l. c. S. 73, Anm. 3.

also das Alkyl autagoge Wirkung, resp. es verhält sich die Verbindung wie ein Säureamid mit langer Kohlenstoffkette.

Durch Substitution der Methyl- durch Äthylgruppen wird, entsprechend früher schon dargelegtem, die hypnotische Kraft vermehrt, und zwar nimmt sie mit der Zahl der eintretenden Äthylradikale zu. So steigt die Wirksamkeit vom tertiären Butylharnstoff (I), über den tertiären Amylharnstoff (II) zum tertiären Heptylharnstoff (III).

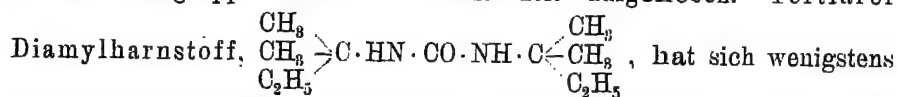


Von ersterem bewirken beim Kaninchen 2,5 g 4 stündigen Halbschlaf (Trunkenheit), vom zweiten 2 g 10 stündigen Schlaf, vom dritten 1 g 6 stündigen Schlaf.

Von diesen drei Körpern hat der zweite Eingang in die menschliche Therapie gefunden. I ist zu schwach und bei III tritt (vermutlich wegen langsamer Resorption) die Wirkung zu langsam ein. Beim Kaninchen erfolgt der Schlaf erst  $1\frac{1}{2}$  Stunden nach der Eingabe und wird wegen langsamer Ausscheidung von einem Halbschlaf gefolgt.

Zu bemerken ist, daß der tertiäre Amylharnstoff dem homologen Amylen (Pental), wie auch der entsprechenden Alkoholverbindung (Amylenhydrat) an hypnotischer Kraft überlegen ist. Der Schlaf ist tiefer und hält länger an.<sup>1</sup> Das hängt wohl mit veränderten Resorptionsverhältnissen gegenüber der harnstofffreien Substanz zusammen.

Durch Angliederung eines zweiten tertiären Amylrestes an die andere Amidgruppe wird die Wirksamkeit aufgehoben. Tertiärer



beim Kaninchen als wirkungslos erwiesen. Das ist sicherlich auf seine große Beständigkeit im Organismus zurückzuführen, den er unzersetzt passiert. (Bezüglich weiterer Harnstoffderivate siehe Kap. III.)

Als Säureamid ist ferner die Karbaminsäure,  $\text{NH}_2 \cdot \text{COOH}$ , aufzufassen. Sie steht dem Harnstoff chemisch nahe, insofern als sie gleich ihm aus der als solcher in freiem Zustande nicht existenzfähigen hydrierten Kohlensäure,  $\text{OH} \cdot \text{CO} \cdot \text{OH}$ , sich ableitet. Sie ist eine einfach amidierte Kohlensäure. Sie existiert in freiem Zustande nicht, wohl aber in Form ihrer Salze. Karbaminsaures Natrium hat die physiologischen Eigenschaften der aliphatischen Stammkörper, daneben aber auch Ammoniak-eigenschaften. Es bewirkt Benommenheit und schon in kleinen Dosen klonische und tonische Krämpfe.<sup>2</sup> Die letztere Wirkung ist stärker als

1) S. Vogel, Tertiäres Amylkarbamid als Hypnotikum, Inaug.-Diss., Straßburg (1890).

2) Massen und Pawlow, Arch. des sciences biol. de l'Institut Impér. de St. Petersburg 1, Nr. 4.

bei den niederen einfachen Säureamiden, was auf die leichte Zersetzlichkeit der Karbaminsäure im Organismus zurückzuführen ist. Auch ist die betäubende Wirkung nur schwach.

Wird Karbaminsäure verestert, so nimmt ihre Beständigkeit zu und damit wächst ihre depressive Kraft, während die motorischen Eigenschaften abnehmen. Die Urethane,  $\text{NH}_2 \cdot \text{COO} \cdot \text{R}$ , zeichnen sich vor den ammoniakfreien aliphatischen Kohlenwasserstoffen dadurch aus, daß sie die Großhirnfunktionen und Reflexzentren des Rückenmarks herabsetzen, ohne die lebenswichtigen Zentren des verlängerten Marks zu schwächen. Ja sie wirken auf die Respiration und den Kreislauf sogar belebend. Dieser Effekt ist der Aminogruppe zuzuschreiben, resp. dem immer noch leicht abspaltbaren Ammoniak. Die Respirationsbewegungen nehmen an Frequenz und Tiefe zu, die Herztätigkeit wird kräftiger und der Blutdruck bleibt im Gegensatz zu seinem Verhalten bei allen anderen Betäubungsmitteln nahezu auf normaler Höhe. Die erregende Wirkung, z. B. des Äthylurethans, auf die Respiration ist so bedeutend, daß Tiere, die sich in Chloralnarkose befinden und deren Atemzüge abgeflacht und verlangsamt sind, unter seinem Einfluß wieder kräftiger und rascher atmen. 2 g Äthylurethan auf das Körperkilo intravenös appliziert, setzen den arteriellen Blutdruck kaum herab, während Chloralhydrat bei gleicher Applikationsweise schon in Dosen von 0,3 g auf das Körperkilo ihn in der Regel auf mehr als die Hälfte erniedrigen.

Die depressive Wirkung steigt bei den Urethanen mit wachsendem Molekulargewicht des Alkyls, d. h. sie wächst vom Methyl- zum Äthylurethan. Von diesem zur Propylverbindung nimmt sie nicht mehr zu und von letzterem an nimmt sie wenigstens in der Normal-Alkylreihe wieder ab. Es hängt dies mit der erschwerten Resorption zusammen, da der Propyl- und noch mehr der Butylester schwer wasserlöslich und die folgenden beinahe unlöslich sind.<sup>1</sup>

Äthylurethan,  $\text{NH}_2 \cdot \text{COO} \cdot \text{C}_2\text{H}_5$ , das gewöhnliche Urethan, bewirkt beim Frosch in Dosen von 0,6 bis 0,9 g auf das Kilo Narkose. Hunde und Katzen gebrauchen hierzu bei peroraler Applikation 0,5 bis 0,6 g auf das Kilo. Bei Kaninchen rufen gleiche Dosen nur eine Art kataleptischen Zustand hervor und erst solche von 1 bis 1,5 g auf das Kilo erzeugen tiefen und anhaltenden Schlaf.<sup>2</sup>

Äthylurethan ist als Schlafmittel in die Therapie eingeführt worden. Seine Wirkung ist aber beim Erwachsenen unsicher. Sicher wirksam

1) Dreser, Über ein Hypnotikum aus der Reihe der Urethane, Verhandlg. der Naturforsch.-Versammlg. München (1899), II, 2. Hälfte, 46.

2) O. Schmiedeberg, Über die pharmakologischen Wirkungen und die therapeutische Anwendung einiger Karbaminsäureester, Arch. exp. Path. u. Pharm. 20, 203 (1886). — P. Binet, Recherches pharmacologiques sur quelques uréthanes et sur la thiourée, Rev. méd. de la Suisse romande 13, 540 (1893).

sind nur sehr hohe Dosen (bis zu 6 g und darüber auf einmal), aber auch solche können versagen; oder es stellen sich dann Nebenerscheinungen ein, wie Übelkeit und Erbrechen.<sup>1</sup>

Konstantere Wirksamkeit zeigt das Mittel bei Kindern, es stellt für sie ein unschädliches und brauchbares Schlafmittel dar.

Für die Urethane (Äthyl-, Butylurethan) ist eine schädigende Wirkung auf die Gewebsatmung (gemessen an den roten Blutkörperchen) dargetan worden.<sup>2</sup>

Durch Einführung eines Acetylrestes in die Aminogruppe des Methyl- und Äthylurethans, unter Bildung von N-Acetylmethylurethan,  $\text{CH}_3\text{CO}\cdot\text{NH}\cdot\text{COO}\cdot\text{CH}_3$ , und N-Acetyläthylurethan,  $\text{CH}_3\text{CO}\cdot\text{NH}\cdot\text{COO}\cdot\text{C}_2\text{H}_5$ , wird die Wirksamkeit nicht wesentlich verändert.<sup>3</sup>

Gleich wie bei den Harnstoffderivaten wird die Betäubungskraft erhöht, wenn an Stelle eines primären ein sekundärer Alkohol mit dem Karboxyl verbunden wird. So ist das aus der Verkettung mit einem sekundären Amylalkohol hervorgegangene Methylpropylkarbinolurethan,  $\text{NH}_2\cdot\text{COO}\cdot\text{CH}\begin{smallmatrix} \text{CH}_3 \\ \text{C}_3\text{H}_7 \end{smallmatrix}$ , weit wirksamer als Äthylurethan. Beim Kaninchen bewirken 0,2 g auf das Kilo zweistündigen tiefen Schlaf, 0,3 g bewirken 6 bis 7 stündigen. Beim Hund rufen 0,4 bis 0,5 g auf das Kilo 13 bis 15 stündigen Schlaf hervor.<sup>4</sup>

Die Verbindung wird unter dem Namen Hedonal vertrieben. Dosis: 1,5 bis 2 g in Oblaten. Es stellt ein mildes, oft versagendes Schlafmittel dar.<sup>5</sup> Es läßt alle Lebensfunktionen unberührt.

Stärker als sekundäre wirken tertiäre Alkoholradikale. Unter dem Namen Aponal ist der Karbaminsäureester des tertiären Amylalkohols (Amylenhydrat),  $\text{NH}_2\cdot\text{COO}\cdot\text{C}\begin{smallmatrix} \text{CH}_3 \\ \text{C}_2\text{H}_5 \end{smallmatrix}$ , in den Handel gekommen.

Dosis: 1 bis 2 g.<sup>6</sup> Es ist ein langsam einsetzendes Schlaf- und Beruhigungsmittel. Es hat keine nennenswerten Nebenwirkungen in therapeutischen Gaben.

Die Angliederung chlorierter Alkohole hat nicht zu wesentlich wirksameren Produkten geführt. Unter diesen hat sich der  $\alpha$ - $\alpha$ -Dichloriso-

1) Otto und König, Zentralbl. f. Nervenheilkunde (1886), Nr. 10.

2) O. Warburg, l. c. s. S. 77, Anm. 3. — Ders., Über die Hemmung der Blausäurewirkung in lebenden Zellen, Zeitschr. f. physiol. Chem. 76, 331 (1911).

3) P. Binet, l. c. s. S. 139, Anm. 2.

4) N. P. Krawkow, Über die Hedonal-Chloroform-Narkose, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., Suppl. Bd. (1908), 317.

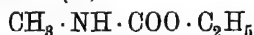
5) E. Müller, Münch. med. Wochenschr. (1901), 383. — Meißner, Über das neue Hypnotikum Hedonal, ebenda (1901), Nr. 11. — J. Fraczkiewicz, Über Hedonal, Therap. Monatsh. (1903), 572. — V. St. Kojoncharoff, Contribution à l'étude expérimentale des effets de l'hédonal, Thèse, Genève (1902).

6) Haber, Med. Klinik (1911), Nr. 32.

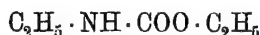
propylalkoholkarbaminsäureester,  $\text{NH}_2 \cdot \text{COO} \cdot \text{CH} \begin{matrix} \nearrow \text{CH}_2\text{Cl} \\ \searrow \text{CH}_2\text{Cl} \end{matrix}$ , einzig zum therapeutischen Gebrauch geeignet. Doch bietet er keine Vorzüge gegenüber den halogenfreien Verbindungen. Beim Hunde erzeugen Gaben von 0,15 g auf das Körperkilo zweistündigen Schlaf. Er ist unter der Bezeichnung Aleudrin im Handel.<sup>1</sup>

Aleudrin wird in Gaben von 0,5 g als Sedativum gebraucht. In solchen von 1 bis 2 g stellt es ein schwaches Schlafmittel dar.

Wird ein Alkyl in die Aminogruppe eingeführt, so nimmt das narkotische Vermögen ab. Methyl- (I) und Äthylkarbaminsäureäthylester (II)



I.



II.

stehen dem Äthylurethan nach. Hier macht sich der steigernde Effekt auf die Ammoniakkomponente geltend.

Durch Einführung eines Phenylrestes in die Aminogruppe wird das narkotische Vermögen geschwächt und seine schädlichen Nebenwirkungen verstärkt. Phenyläthylurethan,  $\text{C}_6\text{H}_5 \cdot \text{NH} \cdot \text{COO} \cdot \text{C}_2\text{H}_5$ , ist unter der Bezeichnung Euphorin als Analgetikum in die Therapie eingeführt worden.<sup>2</sup> Es ist nicht ungefährlich, indem es leicht zu Kollaps führt.

Das entsprechende Oxyderivat, das p-Oxyphenyläthylurethan,  $\text{OH} \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{NH} \cdot \text{COO} \cdot \text{C}_2\text{H}_5$ , ist weniger giftig.

Noch weniger toxisch, aber auch antipyretisch und analgetisch weniger wirksam ist dessen N-Acetylprodukt, das N-Acetyl-p-oxyphenyläthylurethan,  $\text{C}_6\text{H}_4 \begin{matrix} \nearrow \text{OH} \\ \searrow \text{N} \end{matrix} \begin{matrix} \nearrow \text{CO} \cdot \text{CH}_3 \\ \searrow \text{COO} \cdot \text{C}_2\text{H}_5 \end{matrix}$ . Es ist unter der Marke

Neurodin in den Handel gekommen. Seine antipyretische Wirkung ist unsicher. (Weitere Urethanderivate siehe im Kap. III.)

### k) Nitro- und Nitrosoverbindungen und Ester der salpetrigen und Salpetersäure

Die Nitroverbindungen rufen sowohl beim Kalt-, wie beim Warmblüter eine zunehmende Depression sämtlicher Lebenstätigkeiten hervor, die bei hinreichender Dosierung zu Tode führt. Die Reflexerregbarkeit, sowie die Herz- und Atemtätigkeit nehmen ab. Der Tod erfolgt beim Warmblüter durch Atmungslähmung. In der Schleimhaut des Verdauungskanalns rufen sie selbst bei subkutaner Zufuhr Entzündung und Blutungen hervor.

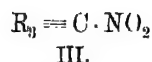
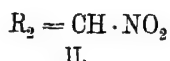
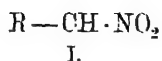
1) Th. Maas, Über das Verhalten von  $\alpha$ - $\alpha$ -Dichlorisopropylalkoholkarbaminsäureester (Aleudrin), Biochem. Zeitschr. 48, 65 (1912). — Derselbe, Deutsch. med. Wochenschr. (1912), Nr. 26.

2) Sansoni, Arch. ital. de clin. méd. 24, 2 (1890).

Nitromethan,  $\text{CH}_3 \cdot \text{NO}_2$ , löst die erwähnten Erscheinungen in Gaben von  $\frac{1}{2}$  bis 1 ccm pro Kilo aus, gefolgt von Tod in 24 Stunden. Es bewirkt außer den erwähnten Symptomen allgemeine Schwäche, Erbrechen, Defäkation, Krämpfe, Koma und Tod.<sup>1</sup>

Wie Nitromethan wirkt Nitroäthan,  $\text{C}_2\text{H}_5 \cdot \text{NO}_2$ . Nitropentan,  $\text{C}_5\text{H}_{11} \cdot \text{NO}_2$ , ruft nach kurzer Zeit, sowohl beim Kalt-, wie beim Warmblüter starke epileptiforme Krämpfe hervor.<sup>2</sup> Es genügt hierzu, die Versuchstiere einige Minuten lang die konzentrierten Dämpfe einatmen zu lassen. Die verdünnten sind wirkungslos.

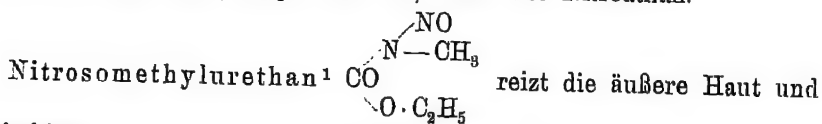
Primäre (I) und sekundäre Nitroverbindungen (II) wirken einander gleich; wie sich tertiäre (III) verhalten, scheint nicht untersucht worden zu sein.



Die Polynitroalkyle wirken den Mononitroverbindungen gleich. Als Beispiel seien genannt: Dinitromethan,  $\text{CH}_2(\text{NO}_2)_2$ , Trinitromethan (Nitroform),  $\text{CH}(\text{NO}_2)_3$  und Tetranitromethan,  $\text{C}(\text{NO}_2)_4$ . Das drei Chloratome enthaltende Chlorpikrin,  $\text{CCl}_3 \cdot \text{NO}_2$ , ein Chloroform, in dem der einzig vorhandene Wasserstoff durch eine Nitrogruppe ersetzt ist (Nitrochloroform), hat sehr stark deletäre Eigenschaften.<sup>3</sup> Es schädigt das Protoplasma und wirkt sehr stark lokal reizend. Es greift wie Phosgen vor allem die Kapillarwandungen an und erzeugt sowohl bei Inhalation, wie nach Injektion multiple Kapillarblutungen und entzündliches Lungenödem. Auch auf das Zentralnervensystem wirkt es erregend ein, um es in einem späteren Stadium zu lähmen. Es schädigt das Herz, sowie die Leber und die Nieren. Es oxydiert den roten Blutfarbstoff zu Methämoglobin und zwar auch in vitro.

Den Nitroverbindungen ähnlich wirken die Nitrosoverbindungen,  $\text{R} \cdot \text{NO}$ .

Nitrosoäthylen,  $\text{CH}_2=\text{CH} \cdot \text{NO}$ , wirkt wie Nitroäthan.



1) W. Gibbs und E. Reichert, l. c. s. S. 73, Anm. 5.

2) G. Schadow, Über die physiologischen Wirkungen des Nitropentan, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 6, 194 (1877).

3) M. Gildemeister und W. Heubner, Die Chlorpikrinvergiftung, Zeitschr. d. ges. exp. Mediz. 13, 291 (1921).

4) Klobbie, s. Pechmann, Ber. d. dent. chem. Ges. 28, 856 (1895).

Die den Nitroverbindungen isomeren Salpetrigsäureester,  $R \cdot O \cdot NO$ , unterscheiden sich chemisch von jenen dadurch, daß die Nitrosogruppe,  $NO$ , vermittelt eines Sauerstoffatoms mit dem Alkyl verbunden ist, während dort die Nitrogruppe,  $NO_2$ , direkt dem Alkylkohlenstoff angegliedert ist. Sie haben alle die pharmakodynamischen Eigenschaften der salpetrigen Säure, was wohl darauf zurückzuführen ist, daß sie im Organismus gespalten werden. Sie wirken in erster Linie deutlich erweiternd auf das Lumen der peripheren Arterien, vor allem des Gehirns, der Gehirnhäute, der Haut, besonders des Gesichts und des Halses und der Bauchhöhle. Dadurch wirken sie blutdruckherabsetzend und pulsbeschleunigend.<sup>1</sup> Diese Reaktion ist so charakteristisch, daß sie in zweifelhaften Fällen über die Zugehörigkeit eines Nitrokörpers zu den Nitriten zu entscheiden gestattet.

Der Angriffspunkt liegt zum Teil an der Gefäßwand selbst resp. den Nervenendigungen<sup>2</sup>, zum Teil am Vasomotorenzentrum<sup>3</sup>, ja man hat auch angenommen, daß ihre Wirkung durch Unterbindung der Sauerstoffzufuhr zu den Geweben zustande kommt, die eine Folge der Umwandlung des Blutfarbstoffes in Methämoglobin und Stickoxydhämoglobin ist.<sup>4</sup>

Die Gefäßwirkung macht sich nur auf die Gefäße des großen Kreislaufs geltend, nicht aber auf die des kleinen.<sup>5</sup>

Die verschiedenen Ester differieren untereinander in bezug auf die Intensität ihrer Wirkung, wie auch auf die Promptheit des Eintrittes derselben. Dieser Unterschied rührt jedoch weniger von der Verschiedenheit der Konstitution der Alkoholgruppen, als von Unterschieden in der Spaltbarkeit der Ester her. Diejenigen, die leichter in ihre beiden Komponenten zerfallen, wirken rascher und stärker als diejenigen, bei welchen der Zerfall langsamer vonstatten geht.

Außer der gefäßerweiternden Wirkung haben Salpetrigsäureester beim Warmblüter eine erregende Wirkung auf die im Gehirn gelegenen Zentren und erzeugen Unruhe, beschleunigte Atmung, Zittern und

---

1) Cash and Dunstan, *Philos. Trans. of the Roy. Soc.* **84**, 505 (1893). — Wallace and Ringer, *The lowering of blood-pressure by the nitrite groupe*, *Journ. of the Americ. Med.* (1909), 1629.

2) A. Fröhlich und O. Löwi, Mitteilung über die Wirkung der Nitrite und des Atropins, *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.* **59**, 34 (1908).

3) W. Filehne, Die Wirkungen des Amylnitrites, *Arch. f. (Anat. u.) Physiol.* (1879), 385. — G. Marinesco, *Mécanisme de l'action vasculaire du nitrite d'amyle* *Arch. intern. de Pharmacodyn.* **1**, 71 (1895).

4) J. Haldane, R. H. Makgill und A. E. Mavrogordato, *The action as poisons of nitrites and other physiologically related substances*, *Journ. of Physiol.* **21**, 160 (1897).

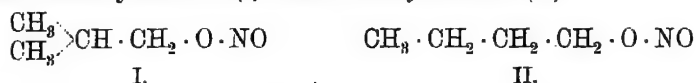
5) G. Mellin, Über die Einwirkung einiger Gifte auf den kleinen Kreislauf, *Skand. Arch. f. Physiol.* **15**, 147 (1904).

klonisch-tonische Krämpfe.<sup>1</sup> Kaninchen und Tauben, denen in einem geschlossenen Kasten der Dampf von Salpetrigsäure-Äthylester zugeführt wird, gehen in wenigen Minuten unter heftigen Konvulsionen zugrunde.

Als weitere Eigenschaft ist eine mäßige herabsetzende Wirkung auf die Temperatur des normalen, wie des hyperthermisch gemachten Organismus zu nennen.<sup>2</sup> Der gleiche Effekt kommt, wie erwähnt sei, auch anorganischen Nitriten (z. B. Natriumnitrit) zu.

Endlich ist anzuführen, daß die Salpetrigsäureester Methämoglobinbildung veranlassen.<sup>3</sup> Das Blut vergifteter Tiere ist braun.

Sekundäre und tertiäre Nitrite wirken stärker als primäre. So übertrifft das Isobutylnitrit (I) das n-Butylnitrit (II)



Es zerfällt auch leichter in seine beiden Komponenten als letzteres.

Therapeutisch verwendet wird der salpetrigsaure Amylester (Amylnitrit)<sup>4</sup>



Er wird bei Ohnmachtsanfällen und nervöser Asystolie zum Zwecke besserer Durchblutung des Gehirns verwendet.

In großen Dosen genommen kann er infolge Erweiterung der Blutgefäße zu Erscheinungen von Herzinsuffizienz (Cyanose, Anschwellen der Venen, Schwindel usw.) Anlaß geben. Auch abnorme Reaktionen auf nervösem Gebiete, so Gesichtsstörungen (Gelbsehen), Parästhesien, Aufregungszustände, kommen vor. Die Wirkung des Amylnitrites ist von außerordentlich kurzer Dauer; bei Einatmung therapeutischer Dosen hält sie bloß 1 bis 2 Minuten an. Trotz seiner raschen und starken Wirkung ist Amylnitrit ein verhältnismäßig harmloser Körper.

In therapeutischem Gebrauch stand früher auch der Salpetrigsäureäthylester (Spiritus aetheris nitrosi, eine 10proz. Auflösung von

1) E. Krauß, Die Wirkung der Nitrite auf die Körpertemperatur des normalen und des durch Gehirnreizung hyperthermisch gemachten Kaninchens, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 72, 97 (1913).

2) E. Krauß, l. c. s. Anm. 1. — C. Jacoby, Ein weiterer Beitrag zur Wirkung der Nitrite auf die Körpertemperatur des Kaninchens, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 72, 129 (1913).

3) Gamgee, On the action of nitrites on blood, Trans. of Roy. Soc. Edinburgh (1868), 589. — Jolyet et Regnard, Sur les modifications etc. du sang par les inhalations du nitrite d'amyle, Gaz. méd. de Paris (1876), 340. — P. Giacosa, Über die Wirkung des Amylnitrites auf das Blut, Zeitschr. f. physiol. Chem. 3, 54 (1879).

4) S. Mayer und J. J. Friedrich, Über einige physiologische Wirkungen des Amylnitrites, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 5, 55 (1876).



Salpetrigsäureäthylester in Spiritus, neben wenig Aldehyd und Essigester). Er bewirkt jedoch schon in kleinen Dosen Kopfschmerz, Muskelschwäche, Cyanose und Erbrechen.

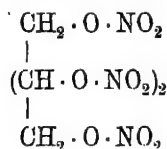
Die gleichen physiologischen Eigenschaften wie die Salpetrigsäureester haben die Salpetersäureester,  $R \cdot O \cdot NO_2$ . Insbesondere wirken sie sowohl gefäßerweiternd, wie krampferregend. Man hat vermutet, die Wirkung käme in der Weise zustande, daß die Salpetersäure zu salpetriger Säure reduziert werde und diese dann zur Wirkung gelange.<sup>1</sup> Doch ist eher anzunehmen, daß die Salpetersäure als solche wirke.<sup>2</sup> In größeren Gaben schädigen die Salpetersäureester den Blutfarbstoff.

Methylnitrat,  $CH_3 \cdot O \cdot NO_2$ , wirkt am schwächsten von allen untersuchten Präparaten.

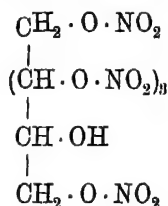
Starke Wirksamkeit haben Glykoldinitrat,  $\begin{array}{c} CH_2 \cdot O \cdot NO_2 \\ | \\ CH_2 \cdot O \cdot NO_2 \end{array}$ , und

Glyzerintrinitrat (Nitroglyzerin)<sup>3</sup>  $\begin{array}{c} CH_2 \cdot O \cdot NO_2 \\ | \\ CH \cdot O \cdot NO_2 \\ | \\ CH_2 \cdot O \cdot NO_2 \end{array}$ .<sup>4</sup> Wieder nur wenig

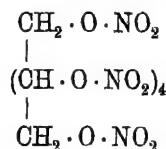
wirksam sind Erythroltetranitrat (I), Mannitolpentanitrat (II)<sup>5</sup> und Mannitolhexanitrat (III), letztere beide noch weniger als ersteres.



I.



II.



III.

Das entscheidende für die Wirkungsintensität scheint somit nicht die Zahl der eintretenden Salpetersäurereste, auch nicht etwa die Wasserlöslichkeit zu sein, denn Mannitolpentanitrat ist wasserlöslicher als Erythroltetranitrat. Es scheint als ob das ausschlaggebende die Neigung zur Abspaltung des Salpetersäurerestes wäre.<sup>4</sup> Das sehr beständige

1) D. J. Leech, The pharmacological action and therapeutic uses of the nitrates and allied compounds, Brit. med. Journ. (1893), I, 1305, II, 4, 56, 108, 169.

2) C. R. Marshall, On the antagonist action of digitalis and the members of the nitrite group, Journ. of Physiol. 22, 1 (1897). — Ders., Contribution to the pharmacological action of the organic nitrates, Diss. Manchester (1899).

3) Der Name Nitroglyzerin ist für diese Verbindung nicht richtig, da sie kein Nitrokörper, sondern ein Nitrat ist.

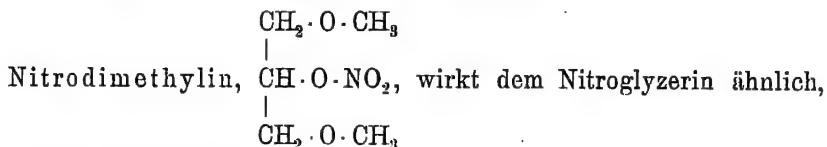
4) J. B. Bradbury, Some new vaso-dilators, Brit. med. Journ. (1895), 1213.

5) C. R. Marshall and J. H. Wigner, The pharmacological action of Mannitol pentanitate, Brit. med. Journ. (1902), 18. Okt.

Methylnitrat ist nur sehr wenig wirksam, nebenbei gesagt trotz seiner großen Wasserlöslichkeit.

Das meist untersuchte Nitroglyzerin ist in jeder Form, auch als Dampf sehr giftig. Es bewirkt (beim Menschen) starke Dilatation der peripheren Blutgefäße und dadurch Sinken des Blutdruckes<sup>1</sup>, Somnolenz, Verlangsamung der Herzaktion und der Respiration, Sinken der Körpertwärme und Braunwerden des Blutes. Bei Fröschen verursacht es tetanische Krämpfe, desgleichen bei Warmblütern, wenn es in großen Dosen oder intravaskulär appliziert wird. Beim Menschen bewirken schon kleine Mengen (Einatmen von Dämpfen, oder Berühren von Dynamitpatronen mit den Händen und ungenügendes Reinigen) Kopfschmerz, Schwindel, Übelkeit, Erbrechen, Verlangsamung der Atem- und Herzschlagfrequenz, Bewußtlosigkeit und Sinken der Körpertemperatur. In einem späteren Stadium können Lähmungserscheinungen, Paresen der Augen- und Kaumuskeln, sowie der Muskulatur der unteren Extremitäten eintreten und bei höheren Graden der Einwirkung Delirien, Cyanose und Tod durch Atemlähmung.

Zwischen Di- und Trinitroglyzerin scheint kein wesentlicher Unterschied in bezug auf die Wirksamkeit zu bestehen.<sup>2</sup>



jedoch mehr paralysierend.<sup>3</sup>

### 1) Cyanverbindungen

Cyanwasserstoffsäure (Blausäure, Formonitrit),  $\text{H} \cdot \text{CN}$ , ist für Warm- und Kaltblüter ein außerordentlich heftiges Gift. Sie lähmt nach einem initialen Erregungszustand die Funktionsherde des verlängerten Markes, insbesondere das Respirations- und Gefäßnervenzentrum, im weiteren die excitomotorischen Ganglien des Herzens.<sup>4</sup> Der Tod erfolgt unter heftigen Krämpfen durch allmähliche Erlahmung der Herztätigkeit.<sup>5</sup> Die tödliche Dosis beträgt für den Warmblüter bei intravenöser Zufuhr des

1) G. Durdufi, Über gefäßerweiternde Mittel, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 43, 121 (1900).

2) W. Will, Über „Glyzerinnitrate“, Ber. d. deutsch. chem. Ges. 41, 1111 (1908).

3) G. Piantoni, Arch. di Farmac. speriment. 9, 495 (cit.).

4) O. Löwi, Zur quantitativen Wirkung der Blausäure, Arsen und Phosphor auf das isolierte Froschherz, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 38, 127 (1897).

5) Geppert, Über Blausäurevergiftung, Zeitschr. f. klin. Med. 15, 33. Vgl. auch R. Boehm und A. Knie, Über die physiologischen Wirkungen der Blausäure und den angeblichen Antagonismus von Blausäure und Atropin, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 3, 129 (1874).

Alkalisalzes 0,003 bis 0,004 g auf das Körperkilo. Für den erwachsenen Menschen genügen insgesamt 0,06 g. Für den Frosch reichen sogar 6 mg auf 100 g Körpergewicht berechnet aus.<sup>1</sup> Bei ihm präsentiert sich das Vergiftungsbild wie beim Warmblüter: Atmungslähmung, Muskelzuckungen, Krämpfe und danach allgemeine Lähmung. Außerdem werden die Endigungen der peripheren Nerven gelähmt, wie auch die Muskelsubstanz selbst geschädigt wird. Ihre direkte Erregbarkeit nimmt ab.

Wird in der Blausäure das Wasserstoffatom durch einen aliphatischen Radikal ersetzt, die Blausäure also unter Bildung von Nitrilen (Cyaniden),  $R \cdot C \equiv N$ , verestert, so nimmt die Giftigkeit beträchtlich ab, während die Wirkungsart die gleiche bleibt.

Das wenigst giftige der Reihe ist Acetonitril,  $CH_3 \cdot CN$ .<sup>2</sup> Die tödliche Dosis beträgt<sup>3</sup> bei subkutaner Beibringung 0,13 g pro Kilo Kaninchen und 0,09 g pro 100 g Frosch. Von da an aufwärts nimmt die Giftigkeit wieder zu. Die tödliche Dosis beträgt für Propionitril,  $C_2H_5 \cdot CN$ , und Butyronitril  $C_3H_7 \cdot CN$ , 0,065 bzw. 0,01 g pro Kilo Kaninchen und 0,8 resp. 0,3 g pro 100 g Frosch. Oxynitrile scheinen giftiger zu sein als die sauerstofffreien, wenigstens ist die tödliche Dosis für Laktonitril sehr gering (0,005 g pro Kilo Kaninchen und 0,3 g pro 100 g Frosch). Für die Taube sind alle diese Werte höher gefunden worden.<sup>4</sup>

Qualitativ wirken die Nitrile wie Blausäure. Sie erzeugen Dyspnoe bis zur Atemlähmung und heftige, tetanische Krämpfe, denen später allgemeine Lähmung folgt.<sup>5</sup> Örtlich üben sie eine Reizwirkung auf die Schleimhäute aus. Dadurch bewirken sie bei peroraler Zufuhr Abführen und in größeren Gaben Erbrechen. Die Darmwirkung wird auf Acetonitrilzufuhr (beim Hund) erst bei 0,2 g auf das Körperkilo beobachtet; bei 0,27 g erfolgt Erbrechen. Für Propionitril beträgt die zur Brechwirkung erforderliche Menge 0,1 g auf das Körperkilo. Dasselbe gilt für Butyronitril; für Kapronitril ist sie kleiner.<sup>6</sup>

1) S. Dontas, Über die Nerven- und Muskelwirkung des Cyannatriums beim Kaltblüter, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 59, 430 (1908).

2) Das Nitril der Ameisensäure stellt die Blausäure dar. Es nimmt wegen seiner sauren Eigenschaften eine Ausnahmestellung ein.

3) R. Verbrugge, Toxicité des mononitriles gras et aromatiques et action antitoxique de l'hypo-sulfite de soude vis-à-vis de ces mononitriles, Arch. intern. de Pharmacodyn. 5, 161 (1899). — E. Fiquet, Propriétés physiologiques des nitriles à fonction complexe, ebenda 7, 307 (1900). — R. Hunt, siehe bei den aromatischen Nitrilen.

4) J. Meurice, Intoxication et désintoxication de différents nitriles par l'hypo-sulfite de soude et les sels métalliques, Arch. internat. de Pharmacodyn. 7, 11 (1900).

5) S. Lang, Über die Umwandlung des Acetonitrils und seiner Homologen im Tierkörper, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 34, 247 (1894).

6) S. Lang, l. c. s. Anm. 5. — Siehe auch Lapicque, compt. rend. de la Soc. de Biol. (1889) 251. — Über Propionitril vgl. auch L. Sternheim, Beitrag zur Kenntnis des Propionitrils, Inaug.-Diss. Kiel, 1896.

Bei Einatmung wirkt Acetonitril (Cyanmethyl) bei einigen Tieren anästhesierend und hebt die Reflextätigkeit auf. Unter seinem Einfluß nimmt das venöse Blut eine hellrote Farbe an, die nicht auf eine Bindung desselben mit dem Hämoglobin, sondern darauf zurückzuführen ist, daß die Gewebe keinen Sauerstoff aus dem Blute aufnehmen.

Unter den Dinitrilen der Oxalsäurereihe wirkt das Oxalatnitril (Dicyan, Cyan, Cyangas, Cyanogen),  $\text{NC}\cdot\text{CN}$ , dem Cyanwasserstoff qualitativ gleich, quantitativ steht es aber weit hinter ihm zurück<sup>1</sup>, auch verläuft die Vergiftung weniger stürmisch. Es erzeugt sowohl beim Warm- wie beim Kaltblüter große Unruhe und danach allgemeine Lähmung, die von krampfhaften Zuckungen der Extremitäten begleitet ist. Auf die Respiration wirkt es anfangs erregend, später lähmend. Die tödliche Dosis beträgt für die Katze 0,015 g auf das Körperkilo subkutan gereicht. Seine Giftigkeit ist also etwa fünfmal geringer als die des Cyanwasserstoffes.

Die folgenden Glieder der Reihe wirken den Gliedern der Essigsäurereihe gleich. Sie erzeugen ein Stadium der Erregung, in dem die Atmungs- und Herztätigkeit beschleunigt ist, dem ein solches der Depression und Lähmung folgt. Der Tod geschieht auch hier durch Atmungslähmung. In quantitativer Hinsicht stehen sie dem Oxalatnitril nach, verhalten sich also zu diesem, wie die einfachen Nitrile zur Cyanwasserstoffsäure. Nach den bisher vorliegenden Untersuchungsergebnissen scheint eine Zunahme der Wirksamkeit vom Malonyldinitril,  $\text{NC}\cdot\text{CH}_2\cdot\text{CN}$ , zum Succinyldinitril,  $\text{NC}\cdot\text{CH}_2\cdot\text{CH}_2\cdot\text{CN}$ , und Glutarsäuredinitril,  $\text{NC}\cdot\text{CH}_2\cdot\text{CH}_2\cdot\text{CH}_2\cdot\text{CN}$ , nicht zu bestehen.<sup>2</sup> Es scheint, als ob die Produkte nach Maßgabe der Absaltungsfähigkeit der Cyangruppe giftig wären.

Einführung einer freien Karboxylgruppe in Acetonitril unter Bildung von Cyanessigsäure,  $\text{NC}\cdot\text{CH}_2\cdot\text{COOH}$ , setzt die Wirksamkeit herab.<sup>3</sup> Wird sie verestert, so nimmt sie wieder zu. Also ganz wie bei den Säuren im allgemeinen und deren Estern. Die tödliche Dosis beträgt für Cyanessigsäure 2 g pro Kilo Kaninchen und Frosch, für Cyanessigsäureäthylester 1,5 g pro Kilo Kaninchen und 4 g pro Kilo Frosch.

Enthält bei den Nitrilen das substituierende Alkyl eine Hydroxylgruppe, so nimmt die Giftigkeit zu. Diese Produkte spalten eben leicht Blausäure ab. Alkoholnitrile oder Cyanale,  $\text{R}\cdot\text{CH}(\text{OH})\text{CN}$ , sind ebenso giftig wie Blausäure.<sup>4</sup> Sie zerfallen in wässriger Lösung in Blausäure und Aldehyd:  $\text{R}\cdot\text{CH}(\text{OH})\text{CN} \rightarrow \text{R}\cdot\text{CHO} + \text{HCN}$ .

1) B. Bunge, Über die Wirkungen des Cyans auf den tierischen Organismus, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 12, 41 (1880).

2) J. F. Heymans und P. Masoin, Etude physiologique sur les dinitriles normaux, Arch. intern. de Pharmacodyn. 3, 77 (1896).

3) Barthe und Ferré, Arch. de Physiol. (5) 4, 488 (cit.).

4) A. Brissemoret, Propriétés physiologiques de quelques nitriles. Compt. rend. de la Soc. de Biol. 60, 54 (1906).

Wird der Wasserstoff des Hydroxyls durch Alkyl ersetzt, so nimmt die Konstanz zu und die Giftigkeit ab. Die Äthernitrile nähern sich physiologisch den Nitrilen. Zur Kategorie der Äthernitrile gehört das CN

Amygdalin,  $C_6H_5 \cdot CH \cdot O - C_{12}H_{21}O_{10}$ . Es ist ein Cyanal, dessen Hydroxylwasserstoff durch eine Zuckerart ersetzt ist. In Gaben von 0,5 bis 1 g peroral verabreicht wirkt es beim Hund und der Katze abführend. Cyanalglykoside kommen in mehreren Pflanzenarten vor, die früher als Laxantien verwendet wurden (Früchte von *Sorbus aucuparia*, Blüten von *Prunus spinosa*, Blätter und Blüten von *Prunus persica*).

m-Oxy- $\alpha$ -Cyanzimtsäure,  $OH \cdot C_6H_4 \cdot CH = C(CN) \cdot COOH$ , verhält sich trotz der freien Hydroxylgruppe nicht wie ein Cyanal, sondern wie ein Nitril. Das rührt daher, daß die Verbindung in Wasser nicht dissoziiert, vermutlich weil das Hydroxyl zu weit von der Cyangruppe entfernt ist. Vielleicht ist für das Zustandekommen der Dissoziation notwendig, daß das Hydroxyl und die Cyangruppe an den gleichen Kohlenstoff gebunden sind.

Das Natronsalz der m-Oxyphenyl- $\alpha$ -Cyanzimtsäure ist als Abführmittel empfohlen worden. Dosis: 0,5 g.

Acetoncyanhydrin,  $\begin{matrix} CH_3 \\ > \\ CH_3 \end{matrix} C(OH) \cdot CN$ , tötet Kaninchen in einer Dosis von 5 mg pro Kilo.

Cyanamid,  $C \begin{matrix} \nearrow NH \\ \nwarrow NH \end{matrix}$ , ist ein heftiges Gift. Es ruft klonische und tonische Krämpfe hervor<sup>1</sup> und schädigt die Herz- und Atemtätigkeit. Es lehnt sich also den Aminen an. Die tödliche Dosis beträgt beim Frosch 0,2 g auf 1 Kilo Gewicht endolymphal, beim Kaninchen 0,2 bis 0,3 g subkutan, bei der Maus und der Taube peroral 0,75, beim Hund 0,04, bei der Katze 0,08 g pro Kilo subkutan.<sup>2</sup> Ebenso wirkt es schädlich auf Bakterien, Pilze und höhere Pflanzen.<sup>3</sup>

Dicyandiamid,  $NH_2 \cdot CNH \cdot NH \cdot CN$ , ist weit weniger giftig als Cyanamid. Es tötet bei 2 g ein Kilo Frosch, bei 0,3 g ein Kilo Kaninchen.<sup>4</sup> Nach einer anderen Angabe<sup>5</sup> werden von der Maus 1 g sub-

1) Gergens und Baumann, Über das Verhalten des Guanidin, Dicyandiamidin und Cyanamid im Organismus, Pflügers Arch. 12, 213 (1876). — E. Coester, Beitrag zur Kenntnis der Wirkung des Cyanamid, Inaug.-Diss., Kiel, 1896. — W. Stritt, Über die Giftwirkung der als Düngemittel verwendeten Cyanverbindungen, Inaug.-Diss., Jena, 1908. — A. Stutzer und J. Söll, Tierphysiologische Versuche über die Wirkung von Cyanamid und von einigen seiner Umsetzungsprodukte, Biochem. Zeitschr. 25, 215 (1910).

2) E. Hesse, Über die Cyanamidwirkung, Zeitschr. f. d. ges. exp. Mediz. 25, 321 (1921).

3) F. Reis, Physiologische Versuche mit Calciumcyanamid und einigen daraus hergestellten Verbindungen, Biochem. Zeitschr. 25, 477 (1910).

4) Stritt, l. c. s. Anm. 1.

5) Löw, Chem.-Zeitung 1908, 676.

kutan ertragen. Peroral werden vom Hund 5 g pro Kilo im Verlauf von fünf aufeinanderfolgenden Tagen reaktionslos ertragen.<sup>1</sup> Meer-schweinchen gehen auf 2 g pro Kilo peroral nach einigen Tagen ein, auf 1 g erholen sie sich.

Chlorcyan,  $\text{Cl}\cdot\text{CN}$ , reizt außerordentlich stark die Augenbindehaut und die sichtbaren Schleimhäute, des weiteren verursacht es heftige Konvulsionen. Schon in geringer Menge eingeatmet führt es bei Kaninchen in kürzester Zeit zum Tod durch Respirationslähmung.

Bromcyan,  $\text{Br}\cdot\text{CN}$ , wirkt bei Kaninchen wesentlich schwächer als Blausäure<sup>2</sup>. Es hat gleichfalls örtliche Reizwirkung auf Schleimhäute.

Jodcyan,  $\text{J}\cdot\text{CN}$ , wirkt desgleichen schwächer als Blausäure. Es riecht stechend und ist ein schweres allgemeines Protoplasmagift. Es erzeugt beim Kaltblüter Lähmungen, beim Warmblüter Salivation, Erbrechen, Krämpfe und danach Lähmung, schließlich Tod durch Respirationsstillstand. Ebenso wirkt es hämolytisch, doch führt es nur bei langsamem Verlauf der Vergiftung zu Hämoglobinurie. Subkutan werden größere Mengen vertragen als peroral<sup>3</sup>, was wohl an Resorptionsverschiedenheiten liegt.

Cyanessigsäure,  $\text{CN}\cdot\text{CH}_2\cdot\text{COOH}$ , ist wirkungslos. In größeren Dosen macht sie Narkose. Ganz gleich verhält sich  $\alpha$ -Cyan- $\alpha$ -Milchsäure<sup>4</sup>.

Cyankohlensäuremethylester,  $\text{CN}\cdot\text{COO}\cdot\text{CH}_3$ , hat intensive örtliche Reizwirkung auf Schleimhäute.

Die Isocyanide (Isonitrile, Karbylamine), die Tautomeren der Cyanide, bei denen im Gegensatz zu letzteren das Alkyl mit dem Stickstoff verankert ist.  $\text{C}\equiv\text{N}-\text{R}$  (oder  $\text{C}=\text{N}-\text{R}$ ) sind giftiger als die Nitrile. Sie schließen sich in ihrer Wirkung diesen an, haben also Blausäurewirkung. Sie töten durch Respirationslähmung.

Methylisocyanid,  $\text{CN}\cdot\text{CH}_3$ , übertrifft in Dampfform eingeatmet die wasserfreie Blausäure an Giftigkeit. Ein Kaninchen, welches man einige Sekunden Dämpfe von Methylisocyanid einatmen läßt, geht sofort unter Konvulsionen zu Grunde.<sup>5</sup>

Äthylisocyanid,  $\text{CN}\cdot\text{C}_2\text{H}_5$ , ist ca. achtmal weniger giftig als die Methylverbindung.<sup>6</sup>

1) Stutzer und Süll, l. c. s. S. 149, Anm. 1.

2) W. Meyer, Beitrag zur Kenntnis der Wirkung des Bromcyan, Inaug.-Diss., Kiel (1896).

3) M. Goldfarb, Wirkung des Jodcyan, Inaug.-Diss., Dorpat 1892.

4) W. Kastein, Beitrag zur Kenntnis der Wirkung der  $\alpha$ -Cyan- $\alpha$ -Milchsäure, Inaug.-Diss., Kiel (1896).

5) G. Calmels, Sur le venin des batraciens, compt. rend. de l'Acad. des sciences 98, 536 (1884).

6) H. Wedekind, Beitrag zur Kenntnis der Wirkung des Äthylisocyanid, Inaug.-Diss., Kiel (1896). — Kastein, l. c. s. Anm. 4.

Isocyanessigsäure,  $\text{CN} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{COOH}$ , wirkt wie Cyanessigsäure.

Durch Herantritt eines Hydroxyls an die Cyangruppe wird die Giftigkeit derselben herabgemindert, qualitativ bleibt sie gleich.

Cyansäure,  $\text{HO} \cdot \text{CN}$ , wirkt wie Blausäure, aber viel schwächer, örtlich ätzt sie stark. Die isomere Verbindung, die Isocyansäure,  $\text{O} \cdot \text{CN} \cdot \text{H}$  (Karbimid), zeigt ihr gegenüber keinen Unterschied. Die polymerisierte Cyansäure (Cyanursäure),  $(\text{HO} \cdot \text{CN})_3$  wirkt gleichfalls ätzend, sonst ist sie ungiftig.

Stärker als die freien Säuren wirken deren Ester. Cyansäureäthylester (Cyanätholin),  $\text{C}_2\text{H}_5 \cdot \text{O} \cdot \text{CN}$  und Isocyansäureäthylester (Äthylkarbimid),  $\text{O} \cdot \text{CN} \cdot \text{C}_2\text{H}_5$ , sind im wesentlichen Respirationsgifte. Sie erregen das Atmungszentrum und lähmen es später.

Cyanursäureäthylester soll narkotisch wirken. Isocyanursäureäthylester (Triäthylkarbimid),  $(\text{O} \cdot \text{CN} \cdot \text{C}_2\text{H}_5)_3$  wirkt dem Äthylkarbimid gleich.

Es mag bemerkt werden, daß in komplexen Verbindungen Cyan nur dann giftig zu sein scheint, wenn die Möglichkeit zur Abspaltung von Blausäure im Organismus gegeben ist, z. B. beim Nitroprussidnatrium,  $\text{Fe}(\text{CN})_5 \cdot \text{NO}_2 \cdot \text{Na}_2$ .<sup>1</sup> Ferrocyanatnatrium und Platincyannatrium, die beständig sind, sind ungiftig. Nitroprussidnatrium wirkt tödlich bei einer Dosis von 0,2 g pro Kilo subkutan, 0,1 g pro Kilo intravenös.<sup>2</sup>

### m) Schwefelverbindungen

#### a) Verbindungen mit nicht oxydiertem Schwefel

Obschon keinen Kohlenstoff enthaltend soll der Schwefelwasserstoff hier besprochen werden, weil die Wirkung seiner kohlenstoffhaltigen Derivate nur durch die Kenntnis seiner eigenen Wirkung verständlich wird.

Schwefelwasserstoff,  $\text{SH}_2$ , ist ein sehr heftiges Gift. Es richtet seine Wirksamkeit vor allem auf das Zentralnervensystem<sup>3</sup>, welches er in lähmendem Sinne beeinflußt. Besonders betroffen werden das Atmungszentrum und die vasomotorischen Zentren, in zweiter Linie die Krampf- und Koordinationszentren. Im weiteren erfahren aber auch die Muskulatur,

1) L. Hermann, Über die Wirkung des Nitroprussidnatriums, Pflügers Arch. 39, 419. — s. auch F. Cromme, Beitrag zur Kenntnis der Wirkung des Nitroprussidnatrium, Inaug.-Diss., Kiel (1891).

2) Gibbs und Reichert, l. c. s. S. 73, Anm. 5.

3) G. Smirnow, Über die Wirkung des Schwefelwasserstoffs auf den tierischen Organismus usw., Zentralbl. f. d. med. Wissenschaft (1884), Nr. 37. — J. Peyron, De l'action de l'hydrogène sulfuré chez les mammifères, compt. rend. de la soc. de biol. (1885), 556. — Stifft, Die physiologische und therapeutische Wirkung des Schwefelwasserstoffgases, Berlin, 1886. — J. Pohl, Über die Wirkungsweise des Schwefelwasserstoffs und der Schwefelalkalien, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 22, 1 (1887). — Lehmann, Arch. f. Hygiene 14, 135 (1892). — Uschinski, Zur Frage von der Schwefelwasserstoffvergiftung, Zeitschr. f. physiol. Chem. 17, 220 (1893).

das Herz und die roten Blutkörperchen schwere Veränderungen. Bei seiner ausgesprochenen chemischen Reaktionsfähigkeit und seinen starken reduzierenden Eigenschaften ist er wohl ein Gift für alles lebende Protoplasma. Er vertreibt aus dem Oxyhämoglobin den Sauerstoff und verbindet sich mit dem Hämoglobin zu Sulfhämoglobin.

Die klinischen Symptome der Schwefelwasserstoffvergiftung sind Kopfschmerz, Mattigkeit, Somnolenz, Brechreiz, Schwindel, Herzbeschleunigung, Zittern der Extremitäten, Reizerscheinungen seitens der Schleimhäute der Luftwege und der Konjunktiven; bei stärkerer Einwirkung: verlangsamtes und oberflächliches Atmen, Herabsetzung der Herzstätigkeit, Erstickungsanfälle und Bewußtlosigkeit, schließlich Tod durch Lähmung des Respirationszentrums.

Beim Frosch bewirken größere Dosen von Natriumsulfid<sup>1</sup>, z. B. 0,01 g, nach anfänglicher Narkose, krampfartige Streckungen, fibrilläre Muskelzuckungen, danach zentrale motorische Lähmung, Verlangsamung der Herzfrequenz und allmähliche Abschwächung der Energie der Herzschläge bis zum diastolischen Stillstand. Bemerkenswerterweise vermag beim Frosch einmalige, nur wenige Minuten anhaltende Einatmung von Schwefelwasserstoff einen viele Tage unausgesetzt dauernden Tetanus höchsten Grades zu erzeugen oder auch monatelang während schwere Krankheitszustände, die aus Lähmung und Krämpfen in eigentümlicher Weise kombiniert sind.<sup>2</sup>

Beim Kaninchen treten nach intravenöser Applikation heftige Krämpfe cerebraler Natur auf, die unter mühsamem, stoßweißem Atmen, Schreien und Zitterbewegungen durch Atmungslähmung und starke Blutdrucksenkung zum Tode führen. Die letale Dosis beträgt 0,006 g Natriumsulfid auf das Körperkilo bei intravenöser Zufuhr.

Nicht minder giftig ist der Schwefelkohlenstoff,  $CS_2$ . Eingeatmet oder innerlich zugeführt erregt er zunächst das Zentralnervensystem, vor allem das Großhirn und bewirkt geistige und motorische Unruhe, darauf Lähmung, welche anfangs nur die Extremitäten, später die Atmung und zuletzt das Herz befällt. Nebst dem Zentralnervensystem richtet sich seine deletäre Wirkung vor allem auf das Blut. Er schädigt die Erythrocyten, veranlaßt Hämoglobinaustritt und Zerfall der Körperchen. Dabei wird kein Methämoglobin gebildet, vielmehr hat Schwefelkohlenstoff die Fähigkeit, Methämoglobin in Oxyhämoglobin zurückzuverwandeln. Endlich ruft Schwefelkohlenstoff in der Leber eine vakuoläre Degeneration hervor. Die Symptome der akuten Vergiftung sind beim Menschen Mattigkeit, Schwindel, Bewußtlosigkeit, Zittern, Koma und Tod durch

1) J. Pohl, l. c. s. S. 153, Anm. 3. — E. Meyer, Über das Verhalten und den Nachweis des Schwefelwasserstoffes im Blute, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 41, 325 (1898).

2) E. Harnack, Über die Wirkungen des Schwefelwasserstoffes, sowie der Strychnin- und Brucinpolysulfide bei Fröschen, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 34, 156 (1894).



Atmungs- und Herzlähmung, die der chronischen Vergiftung: Kopfschmerzen, Schwindel, Gliederschmerzen, Juckgefühl, Exaltationszustände, Krämpfe und später Lähmungserscheinungen. Schon 1,5 mg pro Liter Atmungsluft erzeugen beim Menschen in kurzer Zeit Vergiftung.

Kohlenoxysulfid, COS, führt in schon kleinen Mengen Tod durch Erstickung herbei.

Thiokohlensäure,  $\begin{array}{c} \text{OH} \\ \diagup \\ \text{C}=\text{S} \\ \diagdown \\ \text{OH} \end{array}$ , ist in freiem Zustande nicht beständig.

Thiophosgen,  $\begin{array}{c} \text{Cl} \\ \diagup \\ \text{C}=\text{S} \\ \diagdown \\ \text{Cl} \end{array}$ , ist ein heftiges Gift.

Xanthogensäure (Äthyl-disulfokohlensäure),  $\begin{array}{c} \text{O} \cdot \text{C}_2\text{H}_5 \\ \diagup \\ \text{C}=\text{S} \\ \diagdown \\ \text{SH} \end{array}$ , wirkt

dem Schwefelkohlenstoff gleich und ist somit ein starkes Gift. Es mag bemerkt werden, daß sie leicht — und nachgewiesenermaßen auch in vivo — in Schwefelkohlenstoff und Äthylalkohol zerfällt. Ihre Wirkung<sup>1</sup> richtet sich vor allem auf das Zentralnervensystem, das sie lähmt, weiterhin auf das Blut. Sie zerstört die roten Blutkörperchen und spaltet aus dem Hämoglobin Hämatin ab. Am Nervensystem ergreift sie zunächst das Großhirn, danach das Rückenmark und das verlängerte Mark. Ihr Vergiftungsbild besteht in Narkose, Aufhebung der Reflexerregbarkeit und Herabsetzung der Atem- und Herztätigkeit, schließlich unter bedeutender Abnahme der Körpertemperatur Tod durch Respirationsstillstand. Die geringste tödliche Dosis scheint nicht bestimmt zu sein. Bei 1 g pro Kilo Kaninchen subkutan tritt totale Narkose ein, in der die Tiere stundenlang verharren und aus der sie nicht mehr erwachen. 0,2—0,4 g pro Kilo werden schadlos ertragen. Meerschweinchen gehen auf 0,5—1 g nach vorübergehender Narkose in 24 Stunden ein.

Die xanthogensauren Alkalien haben bakterienfeindliche Eigenschaften und sind vorzügliche Konservierungs- und Desinfektionsmittel.

Die freie Säure hat einen scharfen, an frische Zwiebeln erinnernden Geruch und schmeckt intensiv brennend.

Wird im Schwefelwasserstoff ein Wasserstoffatom durch ein Alkyl ersetzt, so resultieren weniger giftige Verbindungen, die Merkaptane (Thioalkohole), R-SH. Die Alkylgruppe wirkt also entgiftend. Qualitativ kommen sie dem Schwefelwasserstoff gleich.

Die Merkaptane wirken vorwiegend auf das Nervensystem, indem sie Krämpfe und danach Lähmung hervorrufen und schließlich Tod durch Respirationsstillstand. Im Gegensatz zu den Alkoholen wirken sie nicht narkotisierend. Sie sind leicht bewegliche Flüssigkeiten von unan-

1) L. Lewin, Über das Verhalten der Xanthogensäure und der xanthogensauren Alkalien im tierischen Organismus und die Giftwirkung des Schwefelkohlenstoffs, Virchows Arch. 78, 113 (1879).

genehmem, knoblauchartigem Geruch, der mit steigendem Molekulargewicht zunimmt.

Methylmerkaptan,  $\text{CH}_3 \cdot \text{SH}$ , wirkt bedeutend schwächer als Schwefelwasserstoff. Wie sich die Gradation mit steigendem Molekulargewicht des Alkyls gestaltet, scheint nicht untersucht worden zu sein. Erwiesen ist, daß Butyl- und Amylmerkaptan,  $\text{C}_4\text{H}_9 \cdot \text{SH}$ ,  $\text{C}_5\text{H}_{11} \cdot \text{SH}$ , einen weit intensiveren Geruch haben, als die niedrigeren Glieder. Sie kommen beide im Sekret der Stinkdrüse des Skunks vor und gehören zu den intensivst riechenden Substanzen, die wir kennen.<sup>1</sup>

Wird auch das zweite Wasserstoffatom durch Alkyl ersetzt, wodurch Thioäther,  $\text{R} \cdot \text{S} \cdot \text{R}$ , entstehen, so nimmt die physiologische Wirksamkeit noch mehr ab, bzw. erlischt vollkommen.

Schwefeldimethyl (Dimethylsulfid),  $\text{S}(\text{CH}_3)_2$ , verursacht noch zentrale Lähmung.<sup>2</sup>

Schwefeldiäthyl (Diäthylsulfid),  $\text{S}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$ , macht selbst in großen Dosen keine akuten Symptome, vermag aber doch bei längerer Zufuhr in täglichen Dosen von 1 bis 2 g bei Kaninchen den Tod herbeizuführen. Ganz gleich verhält sich das mit ungesättigten Radikalen versehene Schwefeldiallyl,  $\text{S}(\text{C}_3\text{H}_5)_2$ . Es wurde eine Zeit lang als inneres Desinficiens bei Cholera gegeben, ebenso bei Tuberkulose (subkutan in Öllösung).

Das im Äthylradikal gechlorte Dichloräthylsulfid (Thiodiglykolchlorid),  $\text{S}(\text{C}_2\text{H}_4\text{Cl})_2$ , hat sehr giftige Wirkungen.<sup>3</sup> Seine Dämpfe reizen die Schleimhäute der Luftwege, sowie die Augenbindehaut und erzeugen bei stärkerer Einwirkung Lungenerscheinungen von bronchopneumonischem Charakter. Außerdem bewirkt es kleinere Blutungen in vielen Organen. Des weiteren steigert es den allgemeinen Stoffwechsel.<sup>4</sup> Auf der äußeren Haut ruft es Ausschläge hervor.

Ganz gleich aber schwächer wirkt das Monochloräthylsulfid,  $\text{HS} \cdot \text{C}_2\text{H}_4 \cdot \text{Cl}$ .

Bemerkt mag werden, daß die Thioäther sich physiologisch wesentlich von den Äthern unterscheiden, wie auch die Thioalkohole von den Alkoholen abweichen.

Die Thioäther vermögen ein weiteres Alkyl zu binden unter Bildung von Sulfoniumbasen (Sulfine), z. B. Methylsulfoniumhydroxyd,

1) Aldrich, Americ. Journ. of exp. Med. 1, 323.

2) Curci, Arch. di Farmacol. 4, 280 (1896).

3) V. Meyer, Physiologische Wirkung der gechlorten Schwefeläthyle, Ber. d. deutsch. chem. Ges. 20, 1720 (1887). — P. J. Hanzlik, The comparative skin irritant properties of dichlorethyl sulphide („mustard gas“) and other agents, Journ. of Pharm. and Therap. 14, 221 (1919). — F. Flury und H. Wieland, Die pharmakologische Wirkung des Dichloräthylsulfids, Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. 13, 367 (1921). — R. v. d. Velden, Klinik der Erkrankungen nach Dichloräthylsulfidvergiftung, ebenda 14, 1 (1921).

4) W. Heubner und G. Soika, Über die Wirkung des Dichloräthylsulfids auf den Stoffwechsel von Hunden, Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. 13, 432 (1921).

$(\text{CH}_3)_3\text{S}\cdot\text{OH}$ . Diese haben sehr stark alkalische Eigenschaften von der gleichen Intensität wie die fixen Alkalien. Sie haben wie die Ammoniumbasen die Eigenschaft, die peripheren Endigungen der motorischen Nervenfasern zu lähmen (s. Kap. III).

Treten zwei Sulfäthylradikale an einen Methanrest heran unter gleichzeitigem Ersatz der beiden anderen Wasserstoffatome durch Methylgruppen, so resultiert gleichfalls eine unschädliche Verbindung, Dimethyldisulfäthylmethan (Merkaptol),  $\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \diagup \\ \text{C} \\ \diagdown \\ \text{CH}_3 \end{array} \begin{array}{l} \text{S}\cdot\text{C}_2\text{H}_5 \\ \text{S}\cdot\text{C}_2\text{H}_5 \end{array}$ . Die Merkaptole stellen die Analoga der Acetale dar, wirken aber im Gegensatz zu ihnen, wie auch die Thioäther und Thioalkohole nicht narkotisch.

Über die Wirkung der Disulfide,  $\text{CH}_3\cdot\text{S}\cdot\text{S}\cdot\text{CH}_3$ , ist nichts näheres bekannt.

Im Gegensatz zu den Merkaptanen und Sulfiden haben die Thioaldehyde die Wirksamkeit der analogen Sauerstoffverbindungen beibehalten, ja sie besitzen sie in noch verstärktem Maße. Der Thioaldehyd (Sulfaldehyd),  $\text{CH}_3\cdot\text{CSH}$ , wirkt betäubend.<sup>1</sup> Er zeichnet sich durch eine starke depressive Wirkung auf die Herzaktion und die Atmung aus. In größeren Dosen tötet er durch Respirationsstillstand.

Der dem Paraldehyd analoge, ein dreifaches Polymerisationsprodukt des Thioaldehyds darstellende Trithioaldehyd (Thioparaldehyd),  $(\text{C}_2\text{H}_4\text{S})_3$ , steht dem eben erwähnten in bezug auf narkotische Wirksamkeit nach, namentlich wirkt er langsamer.<sup>2</sup> Das ist wahrscheinlich eine Folge seiner Schwerlöslichkeit in Wasser. Er greift nur das Herz stark an. Er übertrefft an Wirksamkeit den Paraldehyd.

Sulfocyanwasserstoff (Sulfocyanensäure, Thiocyanensäure),  $\text{HS}\cdot\text{CN}$ , ist eine schwache Säure. Er ist wesentlich weniger giftig als Blausäure. Der isomere (tautomere) Sulfoisocyanwasserstoff (Sulfoisocyanensäure, Thioisocyanensäure),  $\text{S}\cdot\text{CN}\cdot\text{H}$ , kommt ihm gleich. Beide sind weniger wirksam als die entsprechenden Sauerstoffverbindungen.

Relativ ungiftig sind die Sulfocyanalkyle (Thiocyanalkyle, Rhodanalkyle),  $\text{R}\cdot\text{S}\cdot\text{NC}$ . Namentlich ist zu bemerken, daß sie weit weniger giftig sind als die Cyanide,  $\text{NC}\cdot\text{R}$ . Ebenso stehen sie den entsprechenden Sauerstoffverbindungen nach. So zeigt das gewöhnliche Rhodan (Methylsulfocyanid) beim Kaninchen erst bei 0,5 g auf das Körperkilo toxische Wirkung, während Blausäure bei 0,003 g letal wirkt. Es läßt sich denn auch bei geeigneter Anwendung von Schwefel in Form von Natriumthiosulfat eine gewisse Menge von Blausäure im Tierkörper entgiften.<sup>3</sup>

1) V. Lusini, Ricerche sull'eliminazione della solfaldeide, tialdina e carbotialdina, Annal di Chim. (1891), 35.

2) V. Lusini, Sull'azione fisiologica della solfaldeide, Ann. di Chim. 1890, Mai, 297.

3) S. Lang, Studien über Entgiftungstherapie. I. Über Entgiftung der Blausäure, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 36, 75 (1895). — S. Dantas, l. c. s. S. 147, Anm. 1.

Die den Rhodaniden isomeren Sulfo-(Thio)-isocyanalkyle (Senföle),  $S \cdot CN \cdot R$ , kommen in ihrer Wirksamkeit den vorerwähnten gleich, auch sie stehen den entsprechenden sauerstoffhaltigen Verbindungen nach.

Das einen ungesättigten Radikal enthaltende gewöhnliche Senföl, das Allylsenföl,  $S \cdot CN \cdot CH_2 \cdot CH = CH_2$ , hat lokal stark reizende Eigenschaften. Es irritiert die Haut und die Schleimhäute. Auf ersterer zieht es Blasen. Peroral genommen bewirkt es in toxischen Gaben Erbrechen, Magendarmstörungen, Verlangsamung der Herzaktion und der Atmung und Nierenentzündung.<sup>1</sup> Beim Frosch erzeugen 0,005 g starke Aufregung und darauf hochgradigen Tetanus, der direkt in Totenstarre übergeht.

Als weitere schwefelhaltige Verbindungen sind der Thioharnstoff (Sulfokarbamid),  $CS(NH_2)_2$  und seine Derivate zu nennen. Dieselben sollen später behandelt werden (s. Kap. III).

#### b) Verbindungen mit oxydiertem Schwefel

##### α) Sulfone

Monosulfone, z. B. Diäthylsulfon,  $SO_2(C_2H_5)_2$ , sind hypnotisch unwirksam, trotz der Gegenwart zweier Äthylgruppen.

Dasselbe gilt für die Disulfone, wenn die Sulfongruppen sich an verschiedenen Kohlenstoffen befinden, wie bei Äthylendisulfon,  $CH_3 \cdot SO_2 \cdot C_2H_5$ .

Sind aber zwei Sulfongruppen an das gleiche Kohlenstoffatom gebunden, so kann unter bestimmten Bedingungen narkotische Wirkung eintreten. Es müssen dann nämlich mehrere Äthylgruppen in der Verbindung vorhanden und gleichzeitig mindestens eines der beiden Wasserstoffatome der Methylengruppe durch ein Alkyl ersetzt sein.<sup>2</sup> Die narkotische Kraft wächst dann mit der Anzahl der vorhandenen Äthylgruppen.

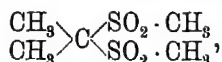
Das nur Methylgruppen und das unsubstituierte Methylene enthaltende Methylendimethylsulfon,  $\begin{matrix} SO_2 \cdot CH_3 \\ | \\ CH_2 \\ | \\ SO_2 \cdot CH_3 \end{matrix}$ , ist z. B. unwirksam.

Desgleichen sind das zwei Äthylgruppen und das unsubstituierte Methylene enthaltende Methylendiäthylsulfon,  $\begin{matrix} SO_2 \cdot C_2H_5 \\ | \\ CH_2 \\ | \\ SO_2 \cdot C_2H_5 \end{matrix}$ , das nur Methyl-

1) R. Henze, Das ätherische Senföl, Inaug.-Diss., Halle (1878). — Ders., Versuche über das ätherische Senföl, Zentralbl. f. d. med. Wissenschaft 24, 433 (1878) — P. Meyer, Über die Wirkung des Allylsenföles auf Leber und Niere, Virchows Arch. 180, 477 (1905). — R. G. Geinitz, l. c. s. S. 73, Anm. 5.

2) E. Baumann und A. Kast, Über die Beziehungen zwischen chemischer Konstitution und physiologischer Wirkung bei einigen Sulfonen, Zeitschr. f. physiol. Chem. 14, 52 (1890).

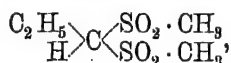
und keine Äthylgruppen enthaltende Äthylidendimethylsulfon (Dimethylsulfonmethylmethan),  $\begin{smallmatrix} \text{CH}_3 \\ \text{H} \end{smallmatrix} \text{C} \begin{smallmatrix} \diagup \text{SO}_2 \cdot \text{CH}_3 \\ \diagdown \text{SO}_2 \cdot \text{CH}_3 \end{smallmatrix}$ , und das lauter Methylgruppen enthaltende Dimethylsulfondimethylmethan,



unwirksam.

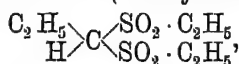
Äthylidendiäthylsulfon (Diäthylsulfonmethylmethan), das zwei Äthylgruppen und außerdem ein Methyl am Methylenkohlenstoff enthält,  $\begin{smallmatrix} \text{CH}_3 \\ \text{H} \end{smallmatrix} \text{C} \begin{smallmatrix} \diagup \text{SO}_2 \cdot \text{C}_2\text{H}_5 \\ \diagdown \text{SO}_2 \cdot \text{C}_2\text{H}_5 \end{smallmatrix}$ , macht mehrere Stunden lang anhaltenden Halbschlaf, ruft aber außerdem Störungen der Herztätigkeit und Gefäßinnervation (Oppressionsgefühl, Herzpalpitationen) hervor.

Propylidendimethylsulfon (Dimethylsulfonäthylmethan),



übertrifft das vorhergehende, ohne seinen schädlichen Einfluß auf das Herz zu besitzen, ruft aber selbst in großen Dosen keinen vollen Schlaf hervor.

Propylidendiäthylsulfon (Diäthylsulfonäthylmethan),



macht beim Hund anhaltende Trunkenheit und später Schlaf, wirkt aber auch lähmend auf die Respiration.

Dimethylsulfonäthylmethylmethan,  $\begin{smallmatrix} \text{C}_2\text{H}_5 \\ \text{CH}_3 \end{smallmatrix} \text{C} \begin{smallmatrix} \diagup \text{SO}_2 \cdot \text{CH}_3 \\ \diagdown \text{SO}_2 \cdot \text{CH}_3 \end{smallmatrix}$ , macht auf kurze Zeit Halbschlaf.

Dimethylsulfondiäthylmethan,  $\begin{smallmatrix} \text{C}_2\text{H}_5 \\ \text{C}_2\text{H}_5 \end{smallmatrix} \text{C} \begin{smallmatrix} \diagup \text{SO}_2 \cdot \text{CH}_3 \\ \diagdown \text{SO}_2 \cdot \text{CH}_3 \end{smallmatrix}$ , wirkt stark hypnotisch. Desgleichen sein Isomeres, das Diäthylsulfondimethylmethan,  $\begin{smallmatrix} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{smallmatrix} \text{C} \begin{smallmatrix} \diagup \text{SO}_2 \cdot \text{C}_2\text{H}_5 \\ \diagdown \text{SO}_2 \cdot \text{C}_2\text{H}_5 \end{smallmatrix}$ . Es besteht kein Unterschied zwischen beiden.

Letzteres hat unter dem Namen Sulfonal<sup>1</sup> vielfache Verwendung als Schlafmittel gefunden. Es stellt geruch- und geschmacklose Kristalle dar. Dosis: 1 bis 1,5 g (Maximum 2 g pro dosi, 4 g im Tag). Es erzeugt nach 1 bis 2 Stunden Schlaf. Die Wirkung tritt also langsam ein. Nach dem Erwachen besteht häufig Schwindelgefühl und oft macht sich noch am folgenden Tag Schläfrigkeit geltend. Bei chronischem Gebrauch kann sich ein Vergiftungszustand einstellen, der mit dem Tod endigt.<sup>2</sup>

1) A. Kast, Sulfonal, ein neues Schlafmittel, Berl. klin. Wochenschr. (1888) Nr. 16, 309. — A. Langgard und S. Rabow, Über Sulfonal, Therap. Monatsh. (1888), 237.

2) R. Schulz, Chronische Sulfonalvergiftung mit tödlichem Ausgang, Therap. Monatsh. (1896), 630.

Noch stärker und anhaltender als Sulfonal wirkt Diäthylsulfon-methyläthylmethan,  $\text{C}_2\text{H}_5\text{CH}_2\text{C}(\text{SO}_2\text{C}_2\text{H}_5)_2$ . Es ist unter der Bezeichnung Trional in die Therapie übergegangen. Es stellt bittere, geruchlose Tafeln dar. Dosis: 1 bis 1,5 g. Maximaldosis pro dosi 4 g. Der Schlaf tritt schon nach  $\frac{1}{4}$  bis  $\frac{1}{2}$  Stunde ein, also rascher als nach Sulfonal. Es beruht dies vielleicht auf seiner größeren Löslichkeit in Wasser<sup>1</sup>. Bei anhaltendem Gebrauch können sich chronische Vergiftungen einstellen<sup>2</sup>.

Diäthylsulfondiäthylmethan,  $\text{C}_2\text{H}_5\text{CH}_2\text{C}(\text{SO}_2\text{C}_2\text{H}_5)_2$ , wirkt wenigstens beim Tier noch stärker. Es zeigt die stärkste hypnotische Kraft unter allen Disulfonen, welche bisher untersucht worden sind. Es ist in Wasser weniger, in Fetten dagegen leichter löslich als die anderen Homologen. Unter der Marke Tetronal ist es in die therapeutische Praxis eingeführt, ist aber nur wenig verwendet worden. Es besitzt einen kampferartigen und zugleich bitteren Geschmack.

Die Wirkungsintensität der Sulfone hängt nach dem Gesagten von der Zahl der angegliederten Äthylgruppen ab. Dies gilt jedoch anscheinend nur für den Hund, an dem die Versuche angestellt worden sind. Am Menschen hält sich die Unterscheidung nicht aufrecht.

Sulfonal und Trional sind nur wenig wasserlöslich und werden dementsprechend nur langsam resorbiert. Aus dem gleichen Grunde tendiert auch ihre Wirkung sich unmäßig zu verlängern. Außerdem hat der Gebrauch dieser Substanzen, wenn er lange Zeit anhält, eine zerstörende Wirkung auf die Erythrozyten und gibt zu Hämatorporphyrinurie Anlaß.

Um die Wasserlöslichkeit zu vermehren, hat man Versuche gemacht, wirksame Aminoderivate herzustellen, doch ohne Erfolg.

Sulfonal und Trional haben in kleinen Gaben keinen schädlichen Einfluß auf den Kreislauf, die Atmung und den Verdauungsapparat. Nach großen Dosen oder bei anhaltendem Gebrauch kleiner Gaben können jedoch unter Umständen Vergiftungserscheinungen auftreten. Diese bestehen in Blutalteration, welche ihren Ausdruck in der Ausscheidung von Hämatorporphyrin im Harn findet, das dem Harn rote Färbung erteilt. Klinisch äußert sich das Krankheitsbild in Übelkeit, Erbrechen, Magenschmerzen, Kopfweh, Taumeln, abnormen Sensationen, Albuminurie und Nephritis, im weiteren schweren Erregungszuständen,

1) W. Morro, Zur Wirkung des Sulfonals, Trionals und Tetronals, Deutsch. med. Wochenschr. (1894), Nr. 34. — Ders., Zur Theorie der hypnotischen Wirkung der Sulfone, ebenda (1894), Nr. 46. — J. v. Mering, Ist das Trional ein brauchbares Hypnotikum und besitzt es Vorzüge vor dem Sulfonal?, Therap. Monatsh. (1896), 421.

2) H. Reinicke, Ein Fall von chronischer Trionalvergiftung, Therap. Monatsh. (1895), 271. — N. Sierlich, Beitrag zur Kasuistik der chronischen Trionalvergiftung, ebenda (1896), 630.

Delirien, Hallucinationen, Schwindel, Verwirrung, Benommenheit und Ataxie.<sup>1</sup> Die Hämatorporphyrinurie ist gewöhnlich das erste Zeichen und soll dann eine Mahnung zur Einstellung des Gebrauchs sein. Hämatorporphyrinurie läßt sich experimentell mit Sulfonal, Trional und Tetronal an Kaninchen, nicht aber an Hunden erzeugen.<sup>2</sup>

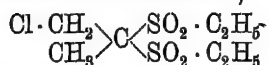
Hämatorporphyrinurie läßt sich auch mit Dimethylsulfondimethylmethan erzielen, desgleichen mit Diäthylsulfon,  $\begin{matrix} \text{C}_2\text{H}_5 \\ \diagup \text{SO}_2 \diagdown \\ \text{C}_2\text{H}_5 \end{matrix}$ , dagegen nicht mit Äthylsulfosaurem Natrium,  $\begin{matrix} \text{C}_2\text{H}_5 \\ \diagup \text{SO}_2 \diagdown \\ \text{ONa} \end{matrix}$ .

Es mag erwähnt werden, daß diejenigen Sulfone die wirksamsten sind, die die größte Löslichkeit in Fett und fettähnlichen Substanzen haben, bei denen auch der Verteilungskoeffizient zwischen Fett- und Wasserlöslichkeit am größten ist. Auf folgender Tabelle ist der Verteilungskoeffizient in abnehmender Reihenfolge angeführt. In der gleichen Reihenfolge nimmt auch die Wirksamkeit ab.

Tetronal . . . . .	4,04	sehr wirksam
Trional . . . . .	4,46	" "
Sulfonal . . . . .	1,115	wirksam
Dimethylsulfonäthan . . .	0,151	schwach wirksam
Dimethylsulfonmethan . .	0,106	sehr schwach wirksam.

Beim Zustandekommen der hypnotischen Wirkung der Disulfone spielen die Sulfongruppen als solche keine Rolle, das maßgebende ist vielmehr die feste tertiäre und quaternäre Bindung von Alkylen an ein Kohlenstoffatom. Es ergibt sich das schon aus dem Umstande, daß Sulfonal nicht anders wirkt, als das strukturisomere Dimethylsulfondiäthylmethan, das „umgekehrte Sulfonal“. Wir haben hier wieder ein Beispiel für den schon mehrmals besprochenen Einfluß, den die Häufung von Alkylen um ein zentrales Kohlenstoffatom auf die schlafbringende Wirkung ausübt. Dabei ergibt sich auch hier die Überlegenheit der Äthyl- über die Methylgruppen. Die Sulfongruppen sind hingegen für die schädlichen Nebenwirkungen verantwortlich zu machen, da die toxischen Symptome namentlich auf den Verdauungsapparat und den Blutfarbstoff schwefelfreien Verbindungen nicht eigen sind.

Zu bemerken ist, daß Chlorsulfonal,



sowie Äthylsulfonsulfonal,

1) A. Kast, Zur Kenntnis der Sulfonalwirkung, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 31, 69 (1898).

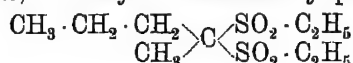
2) O. Neubaur, Hämatorporphyrinurie und Sulfonalvergiftung, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 43, 456 (1906).



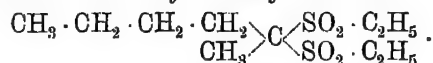
ohne hypnotische Wirkung sind.<sup>1</sup>

Wird im Sulfonal die eine Methylgruppe durch ein kohlenstoff-reicheres Alkyl als Äthyl ersetzt, so verstärkt sich die Wirksamkeit.<sup>2</sup>

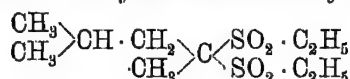
Das Propylderivat, Diäthylsulfonmethylpropylmethan,



ist wirksamer als Sulfonal, und noch wirksamer als jenes ist das n-Butyl-derivat, Diäthylsulfon-n-butylmethylmethan

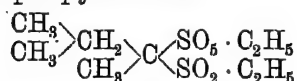


An Giftigkeit steht es dem Sulfonal nach. Auffallenderweise ist das Isobutylderivat, das Diäthylsulfonisobutylmethylmethan



weniger wirksam als die n-Butylverbindung, verstärken doch sonst Substituenten mit verzweigter Kette die Wirksamkeit mehr als solche mit gerader.

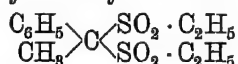
Diäthylsulfonisopropylmethan



zeichnet sich durch große Toxicität aus. Es ruft stundenlang anhaltende klonische und tonische Krämpfe hervor.<sup>3</sup>

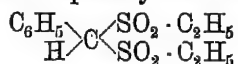
Durch Einführung eines aromatischen Radikals an Stelle eines Methyls wird die hypnotische Kraft des Sulfonals aufgehoben.<sup>4</sup>

Diäthylsulfonphenylmethylmethan (Acetophenondisulfon)



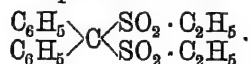
hat keine narkotischen Eigenschaften.

Auch das Diäthylsulfonphenylmethan



ist unwirksam.

Werden beide Methylgruppen durch Phenyle ersetzt, so entsteht ein mit stark giftigen Eigenschaften begabter Körper, das Diäthylsulfondiphenylmethan (Benzophenondisulfon)



1) W. Autenrieth und R. Bernheim, Arch. d. Pharm. 242, 579 (1904).

2) H. Hildebrandt, Pharmakologische Studien in der Sulfonreihe. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 53, 90 (1905).

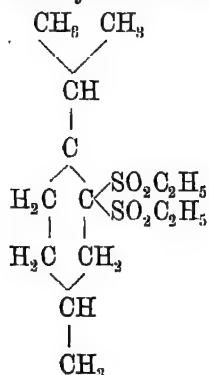
3) A. Kast, l. c. s. S. 159 Anm. 1.

4) Betreffs aller folgenden Substanzen siehe H. Hildebrandt l. c. s. Anm. 2.



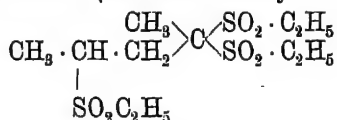
Schon 0,5 g auf das Körperkilo führen beim Kaninchen, ohne akute Störungen zu erzeugen, den Tod innerhalb 24 Stunden herbei. Im Dünndarm findet man Blutungen in der Schleimhaut.

Der Eintritt eines hydroaromatischen Restes hebt gleichfalls die narkotische Wirkung auf. Diäthylsulfonmenthonmethan

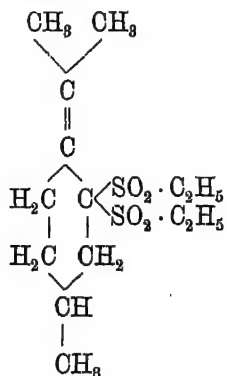


ist wirkungslos.

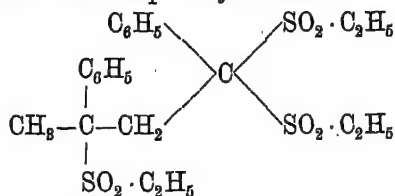
Verbindungen, die außer den beiden, an das gleiche Kohlenstoffatom gebundenen Diäthylsulfongruppen eine dritte an einem entfernten Kohlenstoffatom enthalten, erweisen sich als hypnotisch unwirksam. Zu nennen sind: Äthylidenacetonttrisulfon (2-2-4-Triäthylsulfon-4-methylbutan)



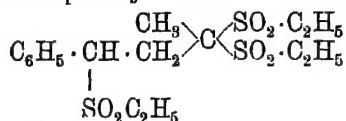
Diäthylsulfonpulegonmethan



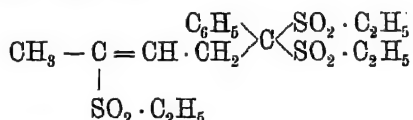
1-1-3-Triäthylsulfon-1-3-diphenylbutan



## 2-2-4-Triäthylsulfon-4-phenylbutan



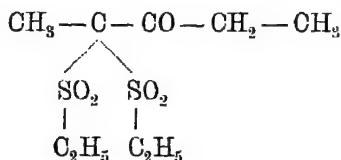
## Allylacetophenontrisulfon



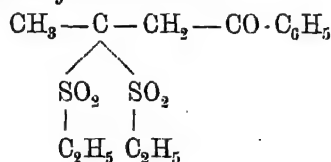
Die Unwirksamkeit der Trisulfone stimmt mit der weiter oben erwähnten Erfahrung überein, daß die Sulfone, in denen die Sulfogruppen an verschiedene Kohlenstoffatome gebunden sind, unwirksam sind. Die gleichzeitige Bindung zweier Sulfogruppen an ein und dasselbe Kohlenstoffatom hebt den hindernden Einfluß des dritten nicht auf.

Das zwei Phenylreste enthaltende 1-1-3-Triäthylsulfon-1-3-diphenylbutan (s. oben) ist sehr toxisch, während die nur je eine Phenylgruppe enthaltenden 2-2-4-Triäthylsulfon-4-phenylbutan und das Allylacetophenontrisulfon in dieser Richtung wirkungslos sind. Die Toxicität der erstgenannten Verbindung hängt somit mit dem Eintritt einer zweiten Phenylgruppe zusammen. Das stimmt damit überein, daß auch das Diäthylsulfondiphenylmethan (s. oben) mit starken toxischen Eigenschaften begabt ist.

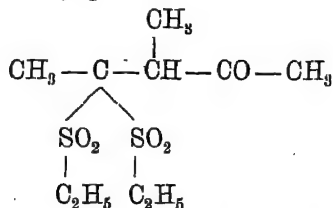
Ohne jede hypnotische und ohne schädliche Wirkung sind ketonhaltige Sulfone, z. B. 2-2-Diäthylsulfonpentan-3-on



## 2-Diäthylsulfon-4-phenylbutan-4-on

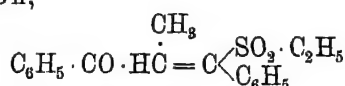


## 2-Diäthylsulfon-3-methylpentan-4-on

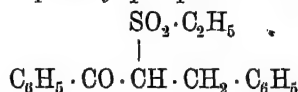


Die zwischengelagerte CO-Gruppe hebt demnach nicht bloß die hypnotische, sondern auch die toxische Wirkung auf.

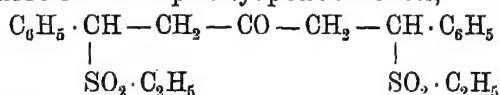
Auch wenn ketonhaltige Sulfone zwei und mehr Phenylgruppen enthalten, sind sie der Toxizität bar. Als Beispiel seien genannt: Benzalpropiophenon,



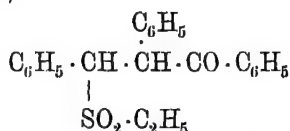
2-Äthylsulfon-1-3-diphenylpropan-1-on,



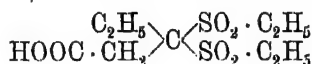
1-5-Diäthylsulfon-1-5-diphenylpentan-3-on,



Benzaldesoxybenzoin,

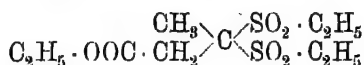


Wie nicht anders zu erwarten, sind Karboxylverbindungen unwirksam. Als Beispiel sei die Trionalkarbonsäure,  $\beta$ -Diäthylsulfonvaleriansäure,



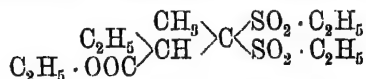
angeführt.<sup>1</sup>

Auffallenderweise ist dagegen  $\beta$ -Diäthylsulfonbuttersäure-äthylester (Diäthylsulfonacetessigester),



hypnotisch unwirksam.

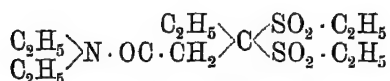
Auch die im Essigsäurerest durch eine Äthylgruppe substituierte Verbindung, der Diäthylsulfonacetäthylessigester,



ist trotz vier Äthylgruppen hypnotisch unwirksam. Dieses auffällige und mit dem der übrigen Ester nicht in Einklang stehende Verhalten der beiden Verbindungen ist darin begründet, daß sie sehr labil sind und in Alkalien sehr leicht eine Äthylsulfongruppe abspalten.

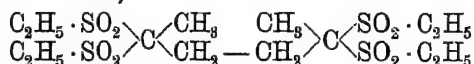
Dagegen hat sich das Diäthylamid der Trionalkarbonsäure ( $\beta$ -Diäthylsulfonvaleriansäurediäthylamid)

1) Th. Posner, Über die Existenzfähigkeit der Sulfonalkarbonsäure im Vergleich zu den entsprechenden Ketosäuren und über die physiologische Wirksamkeit saurer und basischer Sulfonlderivate. Chem. Ztg. 29, 1107 (1905).



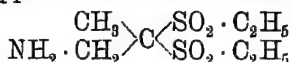
als wirksam erwiesen. Das entspricht dem allgemeinen Verhalten der Säureamide. In diesem Falle handelt es sich übrigens nicht um eine spezifische Wirkung von Sulfonkörpern, hat doch Valeriansäurediäthylamid an und für sich schon narkotisches Vermögen. Das Produkt wirkt außerdem schwächer als Sulfonal und ist durch seine stärkere Betäubung des Respirationszentrums nicht ungefährlich.

Von besonderem Interesse ist, daß Disulfonal, eine durch Zusammentreten zweier Sulfonalmoleküle entstandene Verbindung (2-2-5-5-Tetraäthylsulfonhexan)



ohne jede narkotische Wirkung ist.

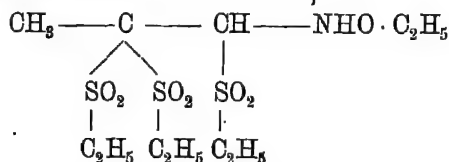
Desgleichen ist wirkungslos Aminosulfonal<sup>1</sup>, erhalten durch Einführung einer  $\text{NH}_2$ -Gruppe in eines der beiden Methylradikale



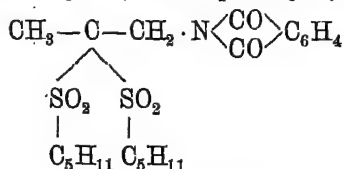
Der Eintritt der salzbildenden Gruppe hat also die Wirkung des Sulfonals aufgehoben. Das Präparat ist nahezu ungiftig.

Endlich sind als hypnotisch wirkungslos folgende Substanzen erkannt worden:

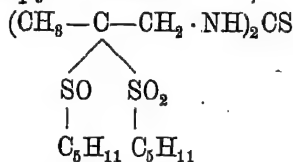
Äthylisonitrosoacetontrisulfon,



Phthalimidoacetondiamyl- (bzw. diphenyl-)sulfon,



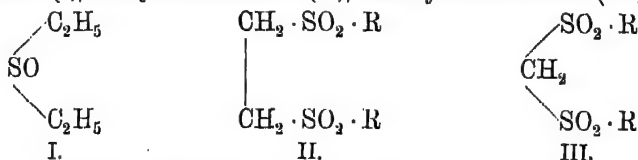
Di- $\beta$ -diamylsulfonpropylthioharnstoff,



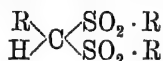
Zum Verständnis des physiologischen Verhaltens der Sulfone muß angeführt werden, daß die nicht wirksamen Verbindungen lauter solche

1) Th. Posner, l. c. S. 163, Anm. 1.

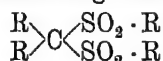
sind, die im Organismus nicht angegriffen werden, anders ausgedrückt, die zersetzbaren sind physiologisch wirksam. Das entspricht dem allgemeinen Verhalten. Wir haben in der Einleitung gesehen, daß die chemische Wirksamkeit stets eine Funktion der Zersetzbarkeit ist. Dabei läuft die Zersetzlichkeit im Organismus der *in vitro* nicht parallel. Dieser Umstand tritt ganz besonders bei den Sulfonen zutage. Gegenüber chemischen Agentien sehr labile Formen gehen unzersetzt durch den Organismus hindurch, während sehr stabile von ihm zerlegt werden. Diäthylsulfon (I), Äthylendisulfone (II), Methylendisulfone (III)



passieren den Körper unzersetzt. Methenyldisulfone



erfahren zum größten Teil Zersetzung und die Ketondisulfone



werden am vollständigsten und so gut wie in ihrer Totalität umgewandelt. Letztere sind aber gerade diejenigen, die gegenüber chemischen Agentien, wie Alkalien, starken Säuren und kräftigen Oxydationsmitteln die größte Widerstandsfähigkeit unter allen Disulfonen zeigen. Methylendisulfone und Äthylendisulfone werden dagegen schon beim Erwärmen mit alkoholischer Kalilauge bzw. wässrigem Alkali verseift.

Unter den durch den Stoffwechsel zerlegten Disulfonen sind nur diejenigen physiologisch wirksam, welche Äthylgruppen enthalten. Die Intensität ihrer Wirkung wird durch die Zahl ihrer Äthylgruppen bedingt.

### β) Sulfosäuren

Die durch Oxydation aus Thioalkoholen erhältlichen und durch Reduktion wieder leicht in dieselben verwandelbaren Sulfosäuren,  $\text{R} \cdot \text{SO}_2 \cdot \text{OH}$ , sind ungiftig. Sie sind stabiler als Schwefelsäureester. Chemisch unterscheiden sich beide dadurch, daß bei den Sulfosäuren das Alkyl direkt an Schwefel gebunden ist,  $\text{R} \cdot \text{SO}_2 \cdot \text{OH}$ , bei den Schwefelsäureestern dagegen an Sauerstoff,  $\text{R} \cdot \text{O} \cdot \text{SO}_2 \cdot \text{OH}$ . Letztere sind leicht verseifbar.

Äthylsulfosäure,  $\text{C}_2\text{H}_5 \cdot \text{SO}_2 \cdot \text{OH}$ , hat sich (in Form des Natronsalzes) in Dosen von täglich 0,8 bis 0,9 g auf das Körperkilo subkutan oder peroral mehrere Tage hintereinander bei Kaninchen als wirkungslos erwiesen.<sup>1</sup>

1) E. Salkowski, Über Wirkung und Verhalten einiger schwefelhaltigen organischen Verbindungen im tierischen Organismus, Virchows Arch. 66, 315 (1876). — A. Kast, l. c. s. S. 159, Anm. 1.

Oxyäthylsulfosäure (Isäthionsäure),  $\text{OH} \cdot \text{C}_2\text{H}_4 \cdot \text{SO}_2 \cdot \text{OH}$ , ist gleichfalls ungiftig.<sup>1</sup> Kaninchen bleiben auf tägliche Dosen von 0,7 g pro Kilo subkutan und peroral reaktionslos, desgleichen Hunde auf 1 g. Das Natronsalz hat nur, wie Natronsulfat, leicht abführende Wirkung.

Amidoäthylsulfosäure (Taurin),  $\text{NH}_2 \cdot \text{C}_2\text{H}_4 \cdot \text{SO}_2 \cdot \text{OH}$ , verhält sich wie Oxyäthylsulfosäure.<sup>1</sup> Sie ist ein normales Stoffwechselprodukt der Leber und kommt in der Galle in Verbindung mit Cholsäure vor.

Äthylendisulfosäure,  $\begin{array}{c} \text{CH}_2 \cdot \text{SO}_2 \cdot \text{OH} \\ | \\ \text{CH}_2 \cdot \text{SO}_2 \cdot \text{OH} \end{array}$ , ist in Dosen von 1 g pro Kilo

beim Hund wirkungslos.<sup>1</sup>

Die Sulfosäurealkylester,  $\text{R} \cdot \text{SO}_2 \cdot \text{O} \cdot \text{R}$ , sind physiologisch nicht näher untersucht. Das gleiche gilt für die durch Reduktion entstehenden Sulfinssäuren,  $\text{R} \cdot \text{SO} \cdot \text{OH}$ .

Schwefelsäure, der höchste Grad der Oxydation des Schwefels, ist ungiftig. Das heißt sie hat nur Säurewirkung. Natronsulfat hat auf die Darmschleimhaut Reizwirkung und wird darum als Abführmittel gebraucht.

Die einfach esterifizierte Säure ist ohne spezifische Wirkung, d. h. sie wirkt nur als Säure. Das Natronsalz ist wirkungslos<sup>2</sup>, bzw. wirkt nur Glaubersalzähnlich. Als Beispiele nennen wir Äthyl-, Amylschwefelsäure,  $\text{C}_4\text{H}_9$ -, resp.  $\text{C}_5\text{H}_{11} \cdot \text{O} \cdot \text{SO}_2 \cdot \text{OH}$ . Beiläufig gesagt, entgiftet der Organismus Substanzen durch Umwandlung in Ätherschwefelsäuren (siehe Anhang). Die zweifach esterifizierte Säure, d. h. also der neutrale Ester, Schwefelsäuredimethyl-, diäthylester, ist, wie wir gesehen haben (s. S. 123), giftig.

1) E. Salowski, l. c. s. S. 165, Anm. 1.

2) K. Uyeda, l. c. s. S. 123, Anm. 2.

## II. Karbozyklische Verbindungen

### 1. Aromatische Verbindungen

Im Gegensatz zu den aliphatischen zeigen die aromatischen Kohlenwasserstoffe nur eine geringe Neigung zur Einwirkung auf die sensorischen Funktionsherde. Sie richten ihre Wirksamkeit vorwiegend auf die motorischen Zentren. Sie erregen sie und geben dadurch zu gesteigerter Reflextätigkeit und Bewegungserscheinungen (Zittern, Krampfbildung) Anlaß. Sie sind motorische oder Krampfgifte. Dieser Effekt schlägt bei starker Reizwirkung in das Gegenteil, in Lähmung, um. Sie sind darum auch lähmende Gifte. Die Lähmung ist aber nicht eine sensorische, wie bei den aliphatischen Körpern, sondern eine motorische. Die motorischen Zentren sind geschädigt, während das den Impuls wollende und gebende Sensorium noch frei ist. Diese Art Lähmung ist weit weniger reversibel, als jene, sie geht mit tieferen Schädigungen des Substrates einher. Sie ist die Folge einer Überreizung der motorischen Apparate. Im Gegensatz zu der durch aliphatische Substanzen geht die Lähmung allmählich auf die Peripherie über.

Erhöhte Reflexerregbarkeit, Krampfbildung und Lähmung können gleichzeitig und nebeneinander bestehen. Die Lähmung befällt die motorischen Zentren des Gehirns, während die Reflexmechanismen des Rückenmarkes noch im Krampfstadium sind. Die Tiere sind dann zentral gelähmt, liegen schlaff auf ihrer Unterlage oder weisen nur Koordinationsstörungen auf und zeigen auf äußere Reize oder vielleicht auch noch auf spontane Impulse hin Krampfbewegungen.

Eine weitere Gruppeneigenschaft der aromatischen Kohlenwasserstoffe besteht darin, daß sie das im basalen Teil des Gehirns gelegene Wärmeregulationszentrum beeinflussen und dadurch die Temperatur des überhitzten Körpers herabsetzen. Diese Wirkung steigt bei geeigneter Substitution der Grundkörper in hohem Maße und zwar derart, daß viele Produkte ausgesprochen antithermisch wirken in Gaben, die noch keinen motorischen Effekt auslösen. Dadurch eignen sie sich in der Therapie als Fiebermittel.

Hand in Hand mit der antipyretischen macht sich vielfach eine schmerzlindernde (antineuralgische) und leicht hypnotische Wirkung geltend. Diese greift zum Teil zentral, zum Teil wohl auch peripher an. Sie ist es, die bei geeigneter Potenzierung zum Lokalanästhesievermögen führt.

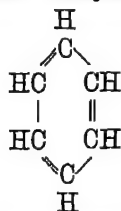
Als Antipyretica und Antineuralgica und im weiteren als Lokal-anästhetica finden viele aromatische Substanzen Verwendung in der Therapie.

Weiterhin zeigen die aromatischen Kohlenwasserstoffe als allgemeine Gruppeneigenschaft ein protoplasmaschädigendes Vermögen. Dieses äußert sich bei innerer Darreichung in Schädigung und fettiger Entartung der parenchymatösen Organe, hauptsächlich der Niere und der Leber, sowie der Darmschleimhaut. Praktisch läßt sie sich zur Bekämpfung von Mikroorganismen nutzbar machen. Es stehen dementsprechend eine ganze Reihe von ihnen als Antiseptica im Gebrauch.

Das protoplasmaschädigende Vermögen äußert sich bei Verwendung geringer Gaben als Reizwirkung. Diese läßt sich unter Umständen nach spezieller Richtung hin verwerten, z. B. auf die Darmschleimhaut, oder die äußere Haut. Dadurch eignen sich viele aromatische Verbindungen als Abführmittel bzw. als Heilmittel bei Hautkrankheiten usw.

#### a) Die unsubstituierten mono- und polyzyklischen Ringsysteme und ihre Alkylderivate

Benzol



bewirkt beim Kaltblüter (Frosch)<sup>1</sup> zunächst auf kurze Zeit hinaus sensorische Lähmung bis zur vollständigen Reaktionslosigkeit, worauf dann ein langes Stadium erhöhter motorischer Erregbarkeit folgt. Die Reflex-tätigkeit ist gesteigert und es kommt zur Ausbildung spontaner klonischer Krämpfe. Diese sistieren im späteren Verlauf und machen einer all-gemeinen schlaffen Lähmung Platz, in der das Tier zugrunde geht. Bei etwas geringerer Dosierung gewinnt das Tier wieder seine Bewegungsfähigkeit, doch bleibt auch dann die erhöhte Reflex-tätigkeit noch lange bestehen und es kann noch nach Tagen auf äußere Reize hin zu heftigen Krämpfen kommen, die zu plötzlichem Herzstillstand und Tod führen.<sup>2</sup> Neben dem zentralen Nervensystem werden auch die peripheren Endigungen der motorischen Nervenfasern gelähmt, auch die Muskel-substanz wird (beim Frosch) geschädigt und gerät nach dem Tod rascher als sonst in Starre.<sup>3</sup>

1) S. Baglioni, Beziehungen zwischen physiologischer Wirkung und chemischer Konstitution, Zeitschr. f. allgem. Physiol. 8, 313 (1904).

2) Eigene Beobachtung.

1) C. G. Santesson, Kurze pharmakologische Mitteilungen. Einige Wirkungen des Benzols beim Frosch, Skand. Arch. f. Physiol. 10, 174 (1900).



Die doppelte Wirkung (sensorische Lähmung und motorische Erregung) ist auf das Benzol als solches zurückzuführen, nicht etwa, wie man auch schon glaubte annehmen zu müssen, auf im Organismus entstehende Umwandlungsprodukte.<sup>1</sup>

Was die zum Auftreten der Vergiftungserscheinungen erforderlichen Mengen anbelangt, so genügen für einen mittelschweren Frosch einige Tropfen in einem Liter Wasser, um bei dem eingetauchten Tier in zehn Minuten Reflexsteigerung und bald darauf Lähmungserscheinungen auszulösen. Bei endolymphaler Applikation reichen 0,25 g auf 100 g Frosch aus, um das oben erwähnte Vergiftungsbild und Tod herbeizuführen.

Beim Warmblüter bewirkt Benzol das Auftreten von Krampferscheinungen (Zittern und unfreiwillige Zuckungen), auf die alsdann fortschreitende Lähmung folgt, unter der das Tier zugrunde geht. Hierzu genügt, wie Versuche an der Maus zeigen, die Einatmung von Benzoldämpfen. Zu einem initialen Stadium sensorischer Lähmung kommt es bei ihm nicht. Die tödliche Dosis beträgt für das Meerschweinchen 25 g auf das Körperkilo.<sup>2</sup> Kaninchen gehen auf Zufuhr von insgesamt 6 g pro Körperkilo in refracta dosi innerhalb 24 Stunden gereicht nicht ein, wohl aber zeigen sie, wenn ihnen an mehreren aufeinander folgenden Tagen täglich 2 bis 2,5 g gereicht werden, Zittern, Zuckungen und allgemeine Lähmung, die in Tod übergeht. Die Sektion ergibt Blutungen in den Lungen und dem Herzen, sowie fettige Degeneration des Herzens, der Leber und der Niere. Die geringste toxische Dosis, d. h. die, bei der eben deutliche Krämpfe auftreten, beträgt beim Meerschweinchen 0,6 g pro Kilo intraperitoneal.<sup>3</sup>

Beim Menschen bewirkt die Einatmung von Benzoldämpfen einen Rauschzustand, der nicht so leicht rückgängig ist, wie der nach der Einatmung aliphatischer Kohlenwasserstoffe. Nach großen Dosen stellt sich tiefe Narkose ein, in der der Tod erfolgen kann. Peroral werden Dosen bis 6 g im Tag schadlos ertragen.<sup>4</sup> Benzol lähmt auch, wenn gleich nur schwach, die sensiblen Nervenendigungen.

Bei den Homologen des Benzols ist die Wirksamkeit verschieden stark ausgeprägt, je nach Art und Zahl der substituierenden Alkyle.

1) C. G. Santesson, Beobachtungen über Benzolvergiftung usw., Skand. Arch. f. Physiol. 10, 1 (1900).

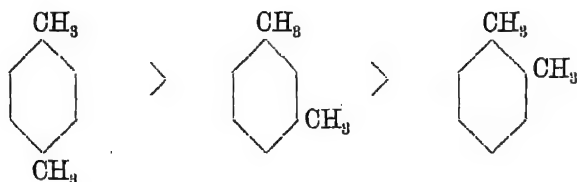
2) P. Binet, Toxicologie comparée des phénols, Rev. méd. de la Suisse rom. 15, 561 u. 617 (1895), (s. spez. S. 625). — Frühere Literatur siehe bei A. Chassevant, Action antiseptique et physiologique du benzène, Arch. intern. Pharmacodyn. 2, 235 (1896).

3) A. Chassevant und M. Garnier, Toxicité du benzène et de quelques hydrocarbures aromatiques homologues, C. r. de la Soc. de Biol. 55, 1255 u. 1584 (1903). — Dieselben, Rapports entre la constitution chimique des corps et leur toxicité dans la série aromatique (benzène et ses dérivés), Arch. intern. de Pharmacodyn. 14, 93 (1905).

4) M. Nencki und P. Giacomini, Über die Oxydation der aromatischen Kohlenwasserstoffe im Tierkörper, Zeitschr. f. physiol. Chem. 4, 336 (1880).

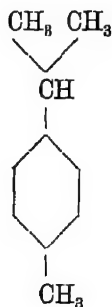
Einfache Alkylierung erhöht sie. Toluol, (Methylbenzol)  $C_6H_5 \cdot CH_3$ , Äthylbenzol,  $C_6H_5 \cdot C_2H_5$ , und Propylbenzol,  $C_6H_5 \cdot C_3H_7$ , übertreffen an Wirksamkeit das Benzol.<sup>1</sup> Die geringste toxische Dosis beträgt beim Meerschweinchen auf intraperitoneale Zufuhr für Toluol 0,4 g pro Kilo, für Äthylbenzol 0,5, für Isopropylbenzol 0,3 g. Die geringsten tödlichen Gaben sind nicht bestimmt.

Mehrfache Alkylierung setzt die Wirksamkeit herab. Dimethylbenzol (Xylol),  $C_6H_4(CH_3)_2$ , ist weniger wirksam als Benzol.<sup>1</sup> Das gilt für alle drei Isomeren. Doch bestehen quantitative Unterschiede unter diesen, indem die Wirksamkeit von der Para- über die Meta- zur Ortho-Verbindung abnimmt. Danach gilt folgendes Schema:



Die geringste toxische Dosis für Meerschweinchen bei intraperitonealer Zufuhr beträgt für p-Xylol 1,1 g, für m-Xylol 1,4 g, für o-Xylol 1,9 g pro Kilo.<sup>1</sup>

Das zwei verschiedene Radikale enthaltende Kymol (Methyl-p-isopropylbenzol),



reicht sich in seiner Wirkungsintensität den Xylenen an. Die geringste toxische Dosis beträgt für das Meerschweinchen bei intraperitonealer Zufuhr 2,1 g pro Kilo.<sup>1</sup> Beim Menschen bewirkt es in Dosen von täglich 2 g mehrere Tage hintereinander gereicht Kopfschmerzen, Übelkeit und unruhigen Schlaf.<sup>2</sup> Auf die Schleimhäute wirkt es leicht ätzend.

1) Chassevant und Garnier, l. c. S. 169, Anm. 3.

2) E Ziegler, Über das Verhalten des Camphercymols im tierischen Organismus, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1, 65 (1873).

In großen Mengen Hunden verfüttert löst es profuse Diarrhoen aus.<sup>1</sup> Kröten werden durch Kymoldämpfe narkotisiert.<sup>2</sup>

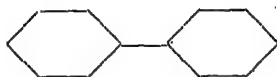
Die Einführung eines dritten Radikals in den Benzolkern setzt die Wirksamkeit nicht weiter herab. Trimethylbenzol wirkt nicht schwächer als Xylol. Durch zweifache Substitution wird also die Wirksamkeit bereits ad maximum herabgesetzt. Auch hier besteht ein quantitativer Unterschied zwischen den Isomeren. Mesitylen (I) ist wirksamer als Pseudokymol (II).



Die geringste toxische Dosis auf intraperitoneale Zufuhr beträgt beim Meerschweinchen für ersteres 1,3 g, für letzteres 1,7 g pro Kilo<sup>3</sup>; für Hemellithol (1:2:3) ist sie nicht festgestellt. 5 g Mesitylen sind für den Menschen ungiftig.

Der Grund für die geringe Wirksamkeit der Di- und Trialkylbenzole im Vergleich zum Benzol ist darin zu suchen, daß durch die Angliederungen die Angreifbarkeit des Benzolringes vermindert wird. Der Angriff erfolgt im Organismus viel leichter am Para- oder Orthokohlenstoff, als am Metakohlenstoff. Bei zweifacher Besetzung ist aber die Ortho- oder Parastellung in bezug auf das eine Kohlenstoffatom Metastellung für das andere. Wir werden später sehen, daß auch andere Disubstitutionsprodukte des Benzols weniger wirksam sind als Monosubstitutionsprodukte.

Das durch Verkuppelung zweier Benzolkerne entstehende Diphenyl,



erzeugt beim Frosch<sup>4</sup> in Dosen von 0,15 g pro 100 g endolymphal nach vorübergehender allgemeiner Lähmung Zuckungen, gesteigerte Reflexerregbarkeit, Paresen der Hinterbeine, danach zentrale Lähmung und nach einigen Tagen Tod.

Triphenylmethan,  $\text{HC} \begin{array}{c} \text{C}_6\text{H}_5 \\ \diagup \\ \text{C}_6\text{H}_5 \\ \diagdown \\ \text{C}_6\text{H}_5 \end{array}$ , steigert beim Frosch in Gaben von 0,2 g pro 100 g die Reflexerregbarkeit.<sup>4</sup>

1) H. Schulz, Zur Kenntnis der Bildung von Cuminsäure aus Cymol, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 24, 364 (1888).

2) R. Geinitz, l. c. S. 73, Anm. 5.

3) Chassevant und Garnier, l. c. S. 169, Anm. 3.

4) Eigene Beobachtung.

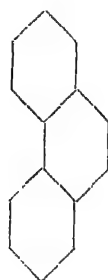
Das durch Kondensation zweier Benzolkerne entstehende Naphthalin,



wirkt dem Benzol ähnlich. Es ist giftiger als dieses, doch kommt seine Giftigkeit wegen seiner Schwerlöslichkeit in Wasser nicht so leicht zum Ausdruck. Beim Kaltblüter erzeugt es in Dosen, in denen Benzol namhafte Krämpfe hervorruft, nur Lähmung ohne Konvulsionen. Das gleiche ist der Fall beim Warmblüter. Zur Erzeugung allgemeiner Lähmung genügt bei der Maus das Einatmen von Dämpfen. Der lähmende Effekt macht sich, wie bei den aliphatischen Körpern, auch auf die vegetativen Zentren, das Atmungs- und Vasomotorenzentrum, außerdem auch auf das Wärmezentrum geltend. Die Atmung wird verlangsamt, der Blutdruck verringert und die (krankhaft gesteigerte) Körpertemperatur herabgesetzt. Naphthalin reizt des ferneren die Darmschleimhaut, die Nieren und die Harnwege, ebenso ruft es Entzündungserscheinungen am Ciliarkörper und der Iris hervor, die sekundär zur Staarbildung führen können.<sup>1</sup> Für Mikroorganismen und niedere Tiere ist es ein heftiges Gift. 1 bis 2 g verursachen bei mittelgroßen Hunden leichten Durchfall.

Naphthalin wurde eine Zeitlang in der Therapie äußerlich bei Krätze und als Wundstreuemittel verwendet, doch wieder verlassen wegen des widerlichen Geruches und seiner örtlich reizenden Eigenschaften. Innerlich wurde es als Darmantiseptikum und gegen Bandwürmer versucht. Doch verursacht es Magenstörungen.

Die durch Verschmelzung dreier Benzolkerne entstandenen Produkte, das Phenanthren



und das Anthracen



stehen an Wirksamkeit dem Naphthalin nach. Sie erzeugen gleichfalls nur Lähmung ohne Krampferscheinungen. Beim Frosch bewirkt Phen-

<sup>1</sup>) T. Klingmann, Über die Pathogenese des Naphtalinstaares, Virchows Arch. 149, 12 (1897).

anthren in Gaben von 0,3 bis 0,4 g in subkutaner Injektion einen tagelangen narkotischen Zustand, ohne daß es zur Krampfbildung kommt, während Benzol schon in Gaben von 0,25 g auf 100 g nach dem erwähnten initialen Lähmungszustand heftige klonische Krämpfe hervorruft, unter denen das Tier zugrunde geht. Auch gegenüber Kaulquappen ist für Phenanthren eine narkotische Wirkung festgestellt.<sup>1</sup>

Bei der weißen Maus ruft es in Gaben von 0,2 g pro 10 g subkutan einen stundenlang anhaltenden Betäubungszustand hervor, in dem nach einigen Stunden der Tod eintritt, ohne daß es zu Krampferscheinungen kommt.<sup>2</sup> Dem Kaninchen gegenüber verhält es sich selbst in großen Dosen (3 g pro kg) völlig indifferent.<sup>3</sup>

Man geht wohl nicht fehl, wenn man die relativ große Indifferenz dieser Verbindungen auf ihre geringe Wasserlöslichkeit und erschwerte Resorbierbarkeit zurückführt. Wie bei den höheren Paraffinkörpern stehen die ungünstigen physikalischen Eigenschaften der Entfaltung physiologischer Wirkungen im Wege.

Auf folgender Tabelle sind die Schmelz- und Siedepunkte der besprochenen Kohlenwasserstoffe zur Vergleichung nebeneinandergestellt.

	Bei gew. Temperatur	°F	Siedepunkt
Benzol . . . . .	flüssig	- 5 · 4 <sup>0</sup>	+ 80 <sup>0</sup>
Toluol . . . . .	"	—	110
Äthylbenzol . . . . .	"	—	134
Xylol (o) . . . . .	"	- 28	142
" (m) . . . . .	"	- 53	139
" (p) . . . . .	"	+ 13	138
Mesitylen . . . . .		—	165
Pseudokymol . . . . .		—	169
Hemellithol . . . . .		—	175
Kymol . . . . .		—	175
Naphthalin . . . . .	fest	+ 80	218
Phenanthren . . . . .	"	+ 99	340
Anthracen . . . . .	"	+ 213	351

} unlöslich in Wasser  
schwer löslich in  
Alkohol

## b) Phenole

### a) Einwertige Phenole

Die Einführung einer Hydroxylgruppe in die aromatischen Kohlenwasserstoffe bedingt Verstärkung ihrer physiologischen Eigenschaften. Diese Beeinflussung ist so zu deuten, daß das Hydroxyl die Angreif-

1) Overton, Die Narkose, Jena 1901.

2) H. Hildebrandt, Zur Pharmakologie des Phenanthrens und seiner Hydroderivate, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 59, 140 (1908).

3) P. Bergell und R. Pschorr, Über die physiologische Wirkung einiger Phenanthrenderivate, Zeitschr. f. physiol. Chem. 38, 16 (1903).

barkeit des Moleküls im Organismus erleichtert, zum Teil vielleicht auch so, daß es die Wasserlöslichkeit vermehrt.

Phenol,  $C_6H_5 \cdot OH$ , ist ein stärkeres Krampfgift als Benzol.

Von besonderem Interesse ist, daß es die initiale lähmende Wirkung des Benzols auf das Großhirn nicht oder so gut wie nicht besitzt, vielmehr von vornherein Krämpfe auslöst. Diese sind beim Frosch klonischer und tonischer Art und anfangs mehr reflektorischer Natur, während sie im späteren Verlauf der Vergiftung spontanen Charakter annehmen. Der Ursprungsort ist das Rückenmark, resp. die in den Vorderhörnern gelegenen motorischen Mechanismen. Auf das Krampfstadium folgt Lähmung, die allmählich das Herz ergreift. Die Lähmung beginnt zentral und schreitet peripheriwärts fort.

Beim Warmblüter zeigen sich koordinierte und assoziierte Krämpfe (Lauf-, Stoß-, Tretbewegungen), daneben über die ganze Körpermuskulatur verbreitete isolierte Muskelzuckungen und Tremor.<sup>1</sup> Der Angriffsort liegt weniger im Rückenmark, als in den Großhirnhämisphären. Werden diese abgetragen, so fehlen die Spasmen.<sup>2</sup> Die gleichzeitig bestehende, gesteigerte Reflexerregbarkeit deutet aber auch auf ein Mitergriffensein des Rückenmarks. Der Krampfbildung folgt Lähmung und Kollaps, in dem das Tier bei beträchtlicher Hypothermie stirbt. Außer den motorischen Zentren werden die lebenswichtigen Funktionsherde des verlängerten Markes ergriffen. Der Blutdruck sinkt und die Atmung verschlechtert sich, bis sie zuletzt ganz aufhört.<sup>3</sup>) Auch das Herz wird geschwächt.

Beim Menschen — wenigstens beim Erwachsenen — wird das Vergiftungsbild ganz von der Lähmung beherrscht. Krämpfe fehlen vollkommen. Nur bei Kindern treten sie auf, wie sich auch bei ihnen gesteigerte Reflexerregbarkeit einstellt. Die Lähmung ergreift schon früh die lebenswichtigen medullären Zentren und das Herz. Es kommt zu Kollaps, Sinken des Blutdruckes und Verschlechterung der Atemtätigkeit, die dann in extremen Fällen ganz aufhört.

Phenol wirkt auch auf die peripheren Nervenendigungen. Große Gaben lähmen die der motorischen Nerven, während geringe eine ausgesprochene anästhesierende Wirkung haben.

Als weitere Gruppeneigenschaft der Benzolkörper haben wir die temperaturherabsetzende Wirkung kennen gelernt. Diese ist beim Phenol sehr stark ausgeprägt, während sie bei der nicht hydroxylierten Verbindung so gut wie nicht zu erkennen ist. Sie läßt sich jedoch in der

---

1) P. Turtschaninow, Experimentelle Studien über den Ursprungsort einiger klinisch wichtiger toxischer Krampfformen, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 84, 208 (1894).

2) S. Morita, Untersuchungen an großhirnlosen Kaninchen, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 78, 208 (1915).

3) T. Gies, Zur Kenntnis der Wirkung der Carbonsäure auf den tierischen Organismus, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 12, 401 (1880).

therapeutischen Praxis nicht verwenden wegen der allzu starken giftigen Eigenschaften des Körpers.

Phenol übt auf die Körperzellen — auf offene Gewebe, wie auf die unversehrte äußere Haut und die Schleimhäute — eine Reizwirkung aus. Hierfür ausschlaggebend ist wohl seine Säurenatur. Die Haut und die Schleimhäute werden gerötet und bei stärkerer Einwirkung entzündet und verschorft. Es handelt sich um eine allgemeine Protoplasmaschädigung. Diese Eigenschaft macht das Phenol zum Abtöten von Mikroorganismen geeignet. Es stellt ein vortreffliches Desinficiens dar. Beiläufig mag erwähnt werden, daß es das erste praktisch verwendete Desinfektionsmittel war und sein Gebrauch dem Lister'schen Wundverfahren zugrunde lag, das den Aufschwung der modernen Chirurgie einleitete. Wegen seines penetranten Geruches ist es aber heute in der chirurgischen Praxis durch andere, ebenso wirksame Mittel ersetzt worden. Auch als bakterientötendes Mittel außerhalb des Organismus, zur Desinfektion von Wohnungen, Gruben usw. mußte es seines unangenehmen Geruches wegen anderen Mitteln das Feld räumen.

Dem innerlichen Gebrauch des Phenols, zum Zwecke der Abtötung von Krankheitserregern in den Körpersäften und Geweben, ein Ziel, das vielen Therapeuten als „innere Antisepsis“ vorschwebt, stellt sich der Umstand hindernd in den Weg, daß es, wie alle anderen bakterientötende Mittel, ein Gift auch für die Gewebe der höheren Organismen ist. In ganz geringer Konzentration ist seine bakterizide Kraft zu gering und in stärkerer schädigt es die Gewebe. Dazu kommt, daß eine gleichmäßige Verteilung in den Körpersäften nicht erreichbar ist, weil sich der Organismus des Giftes erwehrt. Überdies erfahren im Organismus, und zwar schon im Blut, die antiseptisch wirkenden Stoffe eine Bindung, die sie ihrer Desinfektionskraft beraubt.<sup>1</sup>

Die geringste tödliche Gabe beträgt für den Warmblüter bei subkutaner Beibringung durchschnittlich 0,4 bis 0,5 g auf das Körperkilo.<sup>2</sup> Beim Menschen und bei der Katze reichen schon 0,1 g aus; dasselbe gilt für den Frosch. Die toxischen Gaben sind weit geringer. Für das Meerschweinchen betragen sie bei intraperitonealer Zufuhr 0,3 g pro Kilo.<sup>3</sup> Für den Menschen sind 1 bis 2 g in refracta dosi innerhalb 24 Stunden gereicht schon nicht mehr indifferent. Beachtenswert ist, daß bei wiederholter Zufuhr der Organismus sich dagegen abstumpft und allmählich größere Gaben ohne Zeichen der Vergiftung verträgt.<sup>4</sup>

Phenol ist in Wasser, Alkalien, Alkohol, Äther und fetten Ölen leicht löslich.

---

1) H. Bechhold, Zur „inneren Antisepsis“, Zeitschr. f. physiol. Chem. 52, 177 (1907).

2) P. Binet, l. c. s. S. 169, Anm. 2.

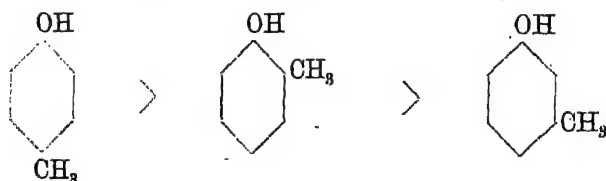
3) Chassevant und Garnier, l. c. s. S. 169, Anm. 3.

4) C. G. Santesson, l. c. s. S. 169, Anm. 1.

Alkylierung im Kern schwächt im allgemeinen die Wirksamkeit des Phenols, ohne sie qualitativ zu verändern. Diese Beeinflussung macht sich schon bei den Monalkylderivaten geltend.

Kresol,  $\text{C}_6\text{H}_4\begin{smallmatrix} \text{CH}_3 \\ \text{OH} \end{smallmatrix}$ , löst beim Warmblüter nur vereinzelte Zuckungen und Zittern aus, denen Lähmung folgt, die, wie beim Phenol, auch die medullären Zentren und das Herz ergreift. Die Atem- und Herztätigkeit werden geschwächt und bei hohen Gaben aufgehoben.

Zwischen den drei Isomeren bestehen quantitative Unterschiede. Die allgemeine Toxizität nimmt sowohl gegenüber Kalt- wie Warmblütern in der Reihe Para-, Ortho-, Meta- ab.<sup>1</sup>



Die Toxizität des p-Kresols ist nur wenig geringer als die des Phenols, die des m-Kresols ist etwa halb so groß als die des Phenols. Über die geringsten tödlichen Gaben lauten die Angaben etwas verschieden. Es bestehen Unterschiede zwischen den verschiedenen Tiergattungen.<sup>2</sup> Einzelne Gattungen sind sogar empfindlicher für alle drei Kresole als für Phenol. Es mögen Unterschiede in der Resorptionsgeschwindigkeit bestehen, ebenso ist die Art der Applikation von Belang. Für weiße Ratten ist die geringste tödliche Gabe bei subkutaner Zufuhr für p-Kresol 0,5 g auf das Körperkilo, für o-Kresol 0,65 g und für m-Kresol 0,9 g.<sup>3</sup> Beim Kaninchen ist sie etwas niedriger.<sup>4</sup> Bei intravenöser Beibringung ist die geringste tödliche Dosis beim Hund für o-Kresol 0,08, für p-Kresol 0,1 und für m-Kresol 0,15 g pro Kilo.<sup>5</sup> Hier würde also das Ortho- vor dem Parakresol rangieren.

Gegen Mikroorganismen ist die Giftigkeit der drei Kresole größer

1) K. Tollens, Über die Wirkung der Kresole und des Liquor Cresoli saponatus im Vergleich zur Carbonsäure, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 52, 220 (1905). — P. Binet, l. c. s. S. 169, Anm. 2..

2) Wandel, Zur Pathologie der Lysol- und Kresolvergiftung, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 56, 161 (1907).

3) P. Binet, l. c. s. Anm. 1.

4) W. Meili, Vergleichende Bestimmung der Giftigkeit der drei isomeren Kresole und des Phenols. Inaug.-Dissert. Bern (1891).

5) W. Gibbs und H. A. Hare, Systematische Untersuchung der Wirkung constitutionell verwandter chemischer Verbindungen auf den thierischen Organismus, Arch. f. (Anat. u.) Physiol. (1889), Suppl.-Bd. 271.



als die des Phenols. Ihre Desinfektionskraft ist daher größer als die des letzteren.<sup>1</sup>

Aus dem Umstande heraus, daß m-Kresol für den höheren Organismus weniger giftig ist als Phenol, sein antiseptisches Vermögen dagegen größer, hat man empfohlen, es als Antiseptikum an Stelle von Phenol zu verwenden. Praktisch hat sich jedoch kein Vorzug hieraus ergeben.

Alle drei Kresole sind in Wasser schwerer löslich als Phenol, das p-Kresol ist das schwerstlösliche.

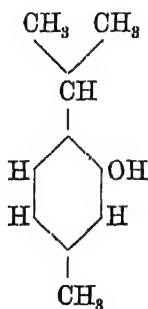
Gemenge von rohem Kresol mit Harzseife, bzw. Ölseife werden als Desinfektionsmittel verwendet, erstere unter dem Namen Kreolin, letztere unter dem von Lysol. Diese Zusätze haben den Zweck, die Kresole wasserlöslicher zu machen. Beide Präparate besitzen leider einen widerlichen Geruch. Lysol ist weniger giftig für die höheren Wirbeltiere als Phenol. Für das Kaninchen ist die geringste tödliche Gabe 2,4 g auf das Körperkilo<sup>2</sup>, d. h. ca. fünfmal größer als für Phenol, bzw. seine Giftigkeit ist fünfmal geringer.

Andere Kresol enthaltenden Präparate sind Kresapol, Solutol, Solveol usw. Para-kresol findet sich neben Guajakol im Kreosot.

Äthylphenol (Phlorol),  $C_6H_4\begin{smallmatrix} C_2H_5 \\ \diagdown \\ OH \end{smallmatrix}$ , verhält sich wie Kresol.

Zweifache Alkylierung im Kern setzt die Wirksamkeit mehr herab als einfache. Xylenol (Dimethylphenol),  $C_6H_3\begin{smallmatrix} CH_3 \\ \diagup \\ CH_3 \\ \diagdown \\ OH \end{smallmatrix}$ , steht an Wirksamkeit hinter den Kresolen bedeutend zurück.

Thymol (Methyl-p-isopropylphenol), das dem Kymol entsprechende Phenol,



1) Hammerl, Über die bakterizide Fähigkeit der drei isomeren Kresole und des Phenols, Hygien. Rundsch. 9, Nr. 20. — Fränkel, Zeitschr. f. Hygiene 6, 521 (1889). — Buttersack, Arbeiten aus dem kais. Gesundheitsamt 8, 357 (1893). — Schütz, Hygien. Rundsch. 1896, 289. — Gruber, Arch. f. Hygiene 17, 618. — Seybold, Zeitschr. f. Hygiene 29, 377.

2) Maass, Experimentelle Untersuchungen zur Kenntnis der Wirkungen des Lysols in physiologischer und pathologischer Beziehung, Deutsch. Arch. f. klin. Med. 52, 435 (1894). — M. Kochmann, Experimentelle Lysolvergiftung, Arch. internat. de Pharmacodyn. 14, 401 (1905).

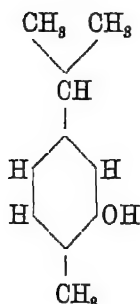
kommt an Wirkungskraft dem Xylenol gleich. Innerlich genommen bewirkt es beim Warmblüter gleich Lähmung<sup>1</sup>, der sich nur ganz vereinzelte Zuckungen beigesellen.<sup>2</sup> Im übrigen wirkt es auf die medullären Zentren, lähmt die Respiration und das Herz und setzt die Körperwärme herab. Es verhält sich also qualitativ wie die übrigen Phenole. Seine antiseptische Kraft ist geringer als die des Phenols und Kresols<sup>3</sup>, woran seine Schwerlöslichkeit in Wasser die Schuld trägt. Auf die Schleimhäute wirkt es brennend und kratzend, hat aber nur schwache Ätzwirkung. Innerlich in kleinen Gaben längere Zeit gereicht, bewirkt es beim Kaninchen, gleich dem Benzol und Phenol, Leberverfettung und Nierenläsionen.

Die geringste tödliche Gabe beträgt für Kaninchen 4 g auf das Körperkilo peroral gereicht, d. h. zehnmal mehr als Phenol, bei subkutaner Darreichung 2 g, für die weiße Ratte 1,6 g auf das Körperkilo bei subkutaner Zufuhr.

Thymol stellt den Hauptbestandteil des ätherischen Öls von *Thymus vulgaris* dar und hat einen schwachen Geruch nach Thymian. In Wasser ist es sehr schwer löslich, leicht dagegen in Äther und fetten Ölen.

Eine Zeitlang wurde es als Antipyretikum und Antiseptikum gebraucht. Doch ist es nach beiden Richtungen hin zu schwach.

Isomer mit Thymol ist Karvakrol,



Es verhält sich pharmakodynamisch wie Thymol. In kleinen Gaben entfaltet es beim Kaltblüter narkotische Wirkung.<sup>4</sup>

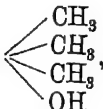
Dreifache Kernalkylierung des Phenols setzt die Wirksamkeit nicht weiter herab als zweifache, wie das auch bei den nicht hydroxylierten Benzolderivaten der Fall ist. Die zweifache Alkylierung vermindert also die Wirksamkeit bereits maximal.

1) Th. Husemann und J. Valverde, Ein Beitrag zur Wirkung der Phenole und des Thymols insbesondere, *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.* 4, 280 (1875).

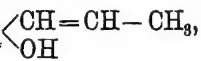
2) P. Binet, *I. c. s. S.* 169, Anm. 2.

3) E. W. Schmidt, Der bakterizide Wert des Thymols, *Zeitschr. f. physiol. Chem.* 67, 412 (1910).

4) R. Geinitz, *I. c. s. S.* 73, Anm. 5.

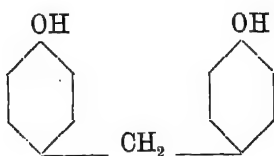
Trimethylphenol,  $C_6H_2$  , steht weit hinter den Kresolen,

nicht aber hinter Xylenol und Thymol zurück. Im übrigen sind genauere systematische Untersuchungen nicht vorgenommen worden.

Die Angliederung eines ungesättigten Alkylradikals an Phenol hat den gleichen Einfluß, wie die eines gesättigten. Die Giftigkeit wird herabgesetzt, und zwar hat es den Anschein, als ob sie es noch mehr würde, als durch einen gesättigten. Allylphenol,  $C_6H_4$  ,

kann sogar grammweise an Kaninchen verabfolgt werden, ohne schädliche Wirkungen hervorzurufen. Es soll im Gegenteil entzündungshemmende Wirkung haben.

Treten zwei Phenolkerne aneinander heran unter Bildung von Biphenolen (Dioxydiphenyl),  $HO \cdot H_4C_6 - C_6H_4 \cdot OH$ , oder werden sie durch eine aliphatische Gruppe verbunden, so wird dadurch ihre Desinfektionskraft gesteigert. p-Dioxydiphenylmethan



ist ca. zwanzigmal so wirksam als Phenol. Den gleichen Effekt hat die Kuppelung mittels der  $-CH(OH)-$  und  $-CH(OR)-$  Gruppe. Diejenige mittels der  $-CO-$  und  $-SO_2-$  Gruppe vermindert hingegen die Wirksamkeit.<sup>1</sup>

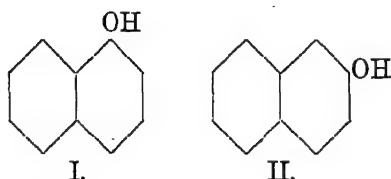
Die Naphthole verhalten sich, wie chemisch, so auch physiologisch den Phenolen gleich. Sie übertreffen an Wirksamkeit bedeutend Naphthalin. Dem Phenol sind sie gleichfalls überlegen. Es erhöht also die Angliederung eines zweiten Benzolringes die Wirksamkeit des Phenols.

Peroral dargereicht lösen sie schon in geringen Gaben Zuckungen, in größeren Krämpfe aus<sup>2</sup>, denen sich in der Folge Lähmung anschließt. Auch die medullären Zentren lähmen sie. Örtlich wirken sie reizend und in größeren Gaben nekrotisierend. Auch die Nierenepithelien reizen sie<sup>3</sup> und geben zu Hämaturie Anlaß. Sie zeigen ausgesprochene Desinfektionskraft, und zwar scheint das  $\beta$ -Naphthol (II) dem  $\alpha$ -Naphthol (I) überlegen zu sein,

1) H. Bechhold und P. Ehrlich, Beziehungen zwischen chemischer Konstitution und Desinfektionswirkung, Zeitschr. f. physiol. Chem. 47, 173 (1906).

2) A. Neisser, Die Hämoglobinurie erzeugende Wirkung des Naphthols, Zentralbl. f. d. med. Wissensch. (1881), Nr. 30.

3) A. Neisser, s. Anm. 1. — M. Baatz, Nierenentzündung in Folge von Naphtholeinreibung, Zentralbl. f. inn. Med (1894), Nr. 37.



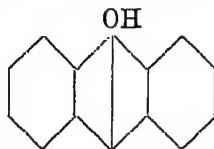
während auf die höheren Wirbeltiere und den Menschen die  $\beta$ -Verbindung weniger giftig ist als der  $\alpha$ -Körper.

Die geringste tödliche Gabe beträgt für den Hund 0,3 g pro Körperkilo subkutan, also rund die Hälfte von der des Phenols, für Kaninchen 0,7 bis 1 g pro Kilo.

Als Antiseptica werden die Naphthole nicht verwendet.  $\beta$ -Naphthol findet in der Behandlung der Hautkrankheiten als lokales Reizmittel Verwendung.<sup>1</sup>

Sein Natriumsalz geht unter der Marke Mikrozidin im Handel um. Zu bemerken ist, daß man nach ausgedehnten Einreibungen der Haut mit Naphtholsalben beim Menschen Nephritis beobachtet hat.<sup>2</sup>

Den Naphtholen analog verhalten sich die Anthranole,



In welchem Verhältnis sie zu jenen in quantitativer Hinsicht stehen, ob sie ihnen über- oder unterlegen sind, ist aus den bisher vorliegenden Daten nicht zu entnehmen.

Phenanthrole sind ebenfalls Krampfgeifte. Sie bewirken beim Warmblüter Steigerung der Reflexfähigkeit und schwere tetanische Anfälle.<sup>3</sup> Der Wirkungsgrad scheint von der Stellung der Hydroxylgruppe im Phenanthrenkern ziemlich unabhängig zu sein. Beim Kaltblüter wirken sie nicht krampferregend, ja sie erhöhen nicht einmal die Reflexfähigkeit. Sie bewirken jedoch den Tod in kurzer Zeit, und zwar nach Gaben von ca. 0,25 g auf 100 g Frosch. Ob das die geringste tödliche Gabe darstellt, ist noch nicht ermittelt. Wir wissen denn auch noch nicht, in welchem Verhältnis hinsichtlich ihres Wirkungsgrades sie zu den übrigen Phenolen, insbesondere zu den gleich viel Benzolringe enthaltenden Anthranolen stehen.

### $\beta$ ) Mehrwertige Phenole.

Der Eintritt einer zweiten Hydroxylgruppe in das Phenolmolekül verstärkt dessen Wirksamkeit. Qualitativ läßt es sie unverändert. Die

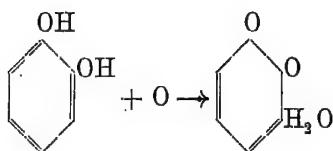
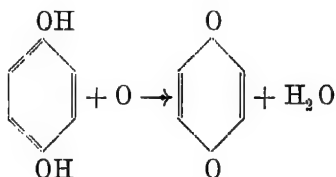
1) M. Kaposi, Über ein neues Heilmittel — Naphthol — gegen Hautkrankheiten, Wien. med. Wochenschr. (1881), Nr. 22 bis 24.

2) Baatz, s. S. 179, Anm. 3.

3) P. Bergell und R. Pschorr, l. c. S. 173, Anm. 3.

Dioxybenzole verursachen, wie Phenol, sowohl beim Kalt- wie beim Warmblüter<sup>1</sup> motorische Erregung, verbunden mit klonischen Krämpfen und danach Lähmung, die auch die medullären Zentren und das Herz ergreift und später in Tod übergeht. Die Symptome sind alle viel stärker ausgeprägt, als beim Phenol, resp. werden durch geringere Dosen ausgelöst.

Fernerhin haben die Dioxybenzole einen deletären Einfluß auf das Zellplasma im allgemeinen und speziell die Blutzellen. Sie reizen die Gewebe, ohne sie jedoch zu ätzen, bzw. die Ätzwirkung ist viel geringer als für Phenol. Im weiteren wirken sie schädlich auf den roten Blutfarbstoff, den sie in Methämoglobin umwandeln. Diese Eigenschaft ist auch in vitro nachgewiesen für Hydrochinon und Brenzkatechin, nicht aber für Resorcin. Da dieser Umwandlungsprozeß auf einer Oxydation beruht — das Eisen des Hämoglobins wird von der zweiwertigen Oxydationsstufe auf eine dreiwertige gebracht — so ist es auf den ersten Blick befremdend, daß sie von Stoffen mit so starkem Reduktionsvermögen wie die Dioxybenzole es sind, hervorgerufen wird. Tatsächlich ist der Vorgang der, daß Hydrochinon und Brenzkatechin sich zunächst zu Chinon oxydieren<sup>2</sup>,

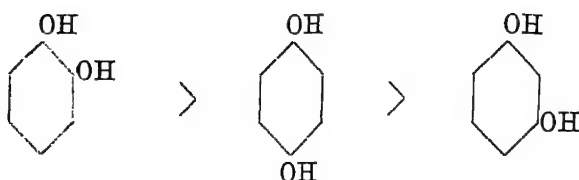


und erst dieses oxydierend wirkt. Resorcin ist als m-Disubstitutionsprodukt der Chinonbildung nicht fähig und ist auch kein Methämoglobinbildner.

Zwischen den drei Isomeren besteht auch, abgesehen von der Wirkung auf das Blut, ein quantitativer Unterschied. Das giftigste ist Brenzkatechin, dann folgt Hydrochinon, schließlich Resorcin,

1) L. Brieger, Zur Kenntnis des physiologischen Verhaltens des Brenzkatechin, Hydrochinon und Resorcin, Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1879, Suppl.-Bd. 61. — P. Binet, l. c. s. S. 169, Anm. 2.

2) W. Heubner, Studien über Methämoglobinbildung, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 72, 239 (1913).



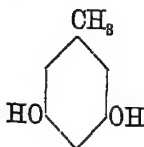
Die geringste tödliche Gabe ist auf subkutane Beibringung bei der weißen Ratte und dem Meerschweinchen für Brenzkatechin 0,2 g, für Hydrochinon 0,3 g, für Resorcin 0,4 g pro Kilo.<sup>1</sup> Auf intraperitoneale Zufuhr sind die resp. Gaben beim Meerschweinchen 0,15 g, 0,2 g und 0,3 g.<sup>2</sup> Ähnliche Ziffern finden sich beim Kaninchen.<sup>3</sup> Auf intravenöse Applikation betragen sie beim Hund 0,04 g, 0,9 g und 1 g.<sup>4</sup> Beim Frosch sind die Gaben nach endolymphaler Zufuhr für die Ortho- und Para-verbindung 0,1 g, für die Metaverbindung 0,2 g auf das Kilo.

Auch in bezug auf das antipyretische und antizymotische Vermögen nimmt die Kraft in der angegebenen Reihenfolge ab.<sup>5</sup>

Es mag bemerkt werden, daß für Hydrochinon eine motorisch erregende und reflexsteigernde Wirkung auch an wirbellosen Tieren nachgewiesen wurde.<sup>6</sup> Die beiden anderen Isomeren sind nicht untersucht worden.

Von den drei Dioxybenzolen wird Resorcin bei Hautkrankheiten und zu antiseptischen Injektionen verwendet. Es hat eine Zeitlang innerlich als Antipyretikum Verwendung gefunden, doch ist die Wirkung in nicht toxischen Gaben (2 bis 3 g im Tag) unzulänglich. Auch als Desinficiens ist es vorübergehend gebraucht worden. Ebenfalls stand Hydrochinon eine Zeitlang als Antipyretikum im Gebrauch, hat sich aber nicht bewährt.

Unter den alkylierten Dioxybenzolen ist Orcin untersucht, das höhere Homologe des Resorcin,



1) P. Binet, l. c. s. S. 169, Anm. 2.

2) Chassevant und Garnier, l. c. s. S. 169, Anm. 3.

3) L. Brieger, l. c. s. S. 181, Anm. 1. — Stolnikow, Über die Bedeutung der Hydroxylgruppe (HO) in einigen Giften, Zeitschr. f. physiol. Chem. 8, 235 (1884).

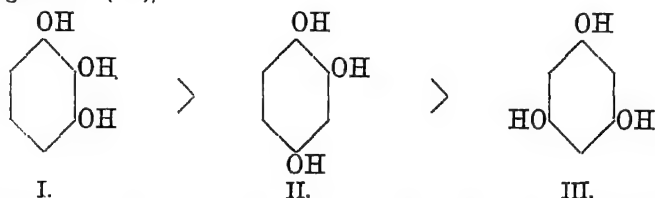
4) W. Gibbs und H. A. Hare, Systematische Untersuchung der Wirkung konstitutionell verwandter chemischer Verbindungen auf den thierischen Organismus, Arch. f. Anat. u. Physiol. (1890), S. 344.

5) L. Brieger, Zur Kenntnis der antifebrilen Wirkung der Dihydroxybenzole, Zentralbl. f. d. med. Wissensch. (1890), Nr. 37. — Ders., Zur therapeutischen Würdigung der Dihydroxybenzole, Zeitschr. f. klin. Med. 8, 25 (1881).

6) B. Danilewsky, Vergleichende toxikologische Beobachtungen über die Wirkung des Hydrochinons, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 35, 105 (1895).

Es steht an Wirkungskraft den Dioxybenzolen etwas nach, wie auch Kresole dem Phenol nachstehen, dagegen übertrifft es die Kresole in gleicher Weise, wie auch die Dioxybenzole den Monoxybenzolen überlegen sind. Bei der weißen Ratte und dem Meerschweinchen erzeugt es vereinzelte Zuckungen, Zittern und auch Krämpfe, danach Lähmung und Tod unter Hypothermie. Beim Frosch verursacht es vorübergehende motorische Unruhe, Krampfbewegungen und danach Lähmung, die zentral beginnt und peripher fortschreitet. Die geringste tödliche Dosis beträgt für ihn 0,5 g pro Kilo, für die weiße Ratte 1 g, für das Meerschweinchen 0,6 bis 0,7 g.<sup>1</sup>

Wird ein drittes Hydroxyl in den Benzolring eingeführt, so nimmt die Wirksamkeit ab. Die Trioxybenzole sind weniger giftig als die Dioxybenzole. Das offenbart sich am besten, wenn man die Isomeren einzeln mit den entsprechenden Dioxybenzolen vergleicht, nämlich Pyrogallol, in dem sich alle Hydroxylgruppen in Orthostellung zueinander befinden, mit Brenzkatechin, Phloroglucin, in dem alle in Metastellung zueinander sind, mit Resorcil. Unter den drei Isomeren besteht nämlich ein erheblicher quantitativer Unterschied. Die Reihenfolge, in der die Wirksamkeit abnimmt, ist: Pyrogallol (I), Oxyhydrochinon (II), Phloroglucin (III),



Die geringste tödliche Gabe beträgt für Pyrogallol bei der weißen Ratte und dem Meerschweinchen bei subkutaner Darreichung 0,6 bis 0,8 g auf das Kilo<sup>2</sup>, beim Hund nach intravenöser Zufuhr 0,08 bis 0,1 g<sup>3</sup>, beim Frosch endolymphal 0,2 bis 0,3 g. Ein Mensch starb nach bloßer Einreibung größerer Körperstellen mit Pyrogallussalbe.<sup>4</sup>

Phloroglucin ist weit weniger giftig. Die geringste tödliche Gabe beträgt für die weiße Ratte und das Meerschweinchen subkutan 1,2 bis 1,5 g auf das Körperkilo<sup>5</sup>, intraperitoneal 1 g<sup>6</sup>, für den Hund intravenös 1 bis 1,2 g.<sup>7</sup>

1) P. Binet, l. c. s. S. 169, Anm. 2.

2) P. Binet, l. c. s. S. 169, Anm. 2; s. auch Chassevant und Garnier, l. c. s. S. 169, Anm. 3.

3) Gibbs und Hare, l. c. s. S. 182, Anm. 4.

4) A. Neisser, Klinisches und Experimentelles zur Wirkung der Pyrogallussäure, Zeitschr. f. klin. Med. 1, 88 (1880).

5) P. Binet, l. c. s. S. 169, Anm. 2.

6) Chassevant und Garnier, l. c. s. S. 169, Anm. 3.

7) Gibbs und Hare, l. c. s. S. 182, Anm. 4.

Auf die motorischen Zentren wirken die Trioxybenzole nur sehr schwach ein. Sie lösen außer erhöhter Erregbarkeit nur vereinzelte Zuckungen und danach zentrale Lähmung aus, die in Respirationsstillstand und Tod übergeht. Beim Frosch schreitet die Lähmung, wie auch unter Phenolwirkung, peripherwärts fort.

Auch in ihrem antipyretischen und antiseptischen Vermögen stehen die Trioxybenzole hinter den Dioxybenzolen zurück. Dafür schädigen sie den roten Blutfarbstoff stärker. Sie zerstören die roten Blutkörperchen und machen das Blut schokoladebraun. Am stärksten wirken Pyrogallol und Oxyhydrochinon, weniger Phloroglucin. Erstere beiden bilden in großen Mengen Methämoglobin, und zwar sowohl innerhalb der Blutbahn, wie in vitro, während Phloroglucin als Metaderivat diese Umwandlung nicht zu vollbringen vermag.

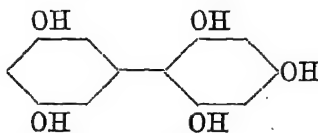
Pyrogallol reizt die Nieren und verursacht Eiweißausscheidung. Bei der Sektion findet man nicht selten Gerinnungen (Thromben) in den Blutgefäßen.

Die physiologische Minderwertigkeit der Trioxybenzole gegenüber den Dioxybenzolen und dem Phenol läßt sich mit der Abnahme der Wirksamkeit bei mehrwertigen Alkoholen in der aliphatischen Reihe vergleichen. Auch dort sinkt die Wirkungskraft mit der Anzahl der an verschiedene Kohlenstoffatome angegliederten Hydroxyle. Ein Unterschied besteht nur insofern, als dort die Abnahme schon bei den Dioxyverbindungen beginnt.

Von den drei Trioxybenzolen ist Pyrogallol (Pyrogallussäure) in der Therapie der Hautkrankheiten, insbesondere bei Psoriasis und parasitären Hautleiden benützt worden. Auch als Haarfärbemittel wurde es verwendet. Es wirkt aber reizend und ätzend auf die Haut und färbt sie schwarz. Außerdem ist es gefährlich wegen seiner blutzersetzenden Eigenschaften.

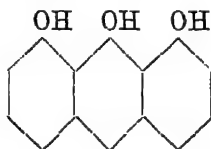
Die durch Einführung von Alkylgruppen in das Phloroglucinmolekül entstehenden Verbindungen sollen später Besprechung finden, da sie als zyklische Ketone aufzufassen sind.

Das aus zwei zusammengegliederten Phloroglucinmolekülen bestehende Phloroglucid,



ist angeblich pharmakodynamisch wirkungslos.

Von den Polyphenolen der Anthracenreihe ist 1-, 8-Dioxyanthranol,

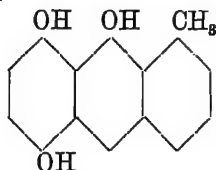




als örtlich reizende Substanz unter dem Namen Cignolin als Heilmittel gegen Hautkrankheiten empfohlen worden.

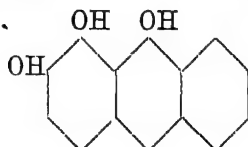
Es ist unlöslich in Wasser, ziemlich leicht löslich in Chloroform, Benzol, schwerer in Alkohol und Azeton.

Gleichfalls örtlich stark reizend wirkt 1-, 4-Dioxy-8-methylanthranol (Chrysarobin)



ein starkes Reduktionsmittel, das sich leicht zu Chrysophansäure oxydiert. Es findet in der dermatologischen Therapie Verwendung.

Ebenso hat das 1-, 2-Dioxyanthranol (Anthrarobin),



gleichfalls ein starkes Reduktionsmittel, das sich leicht zu Alizarin oxydiert, stark lokal reizende Eigenschaften und wird zu diesem Zweck in der dermatologischen Praxis verwendet.

### c) Phenoläther

Wird ein phenolisches Hydroxyl alkyliert, also aus dem Phenol ein Phenoläther dargestellt, so erleidet die Wirksamkeit meistens eine beträchtliche Herabsetzung und der Effekt gleicht dem des nicht hydroxylierten Stammkörpers. Anisol (Methylphenyläther),  $C_6H_5 \cdot O \cdot CH_3$  bewirkt sowohl beim Kalt- wie beim Warmblüter<sup>1</sup> klonische Zuckungen, Zittern, Krämpfe und zentrale Lähmung. Es verhält sich sonach wie Benzol, ist ihm aber in quantitativer Hinsicht überlegen.

In der Leber und den Nieren erzeugt es Fettdegeneration. Die geringste tödliche Gabe beträgt für die weiße Ratte subkutan 3,5 bis 4 g auf das Körperkilo, intraperitoneal 0,9 bis 1 g.<sup>2</sup>

Ganz gleich wie Anisol verhält sich das nächste Homologe, das Phenetol (Äthylphenyläther)<sup>3</sup>,  $C_6H_5 \cdot O \cdot C_2H_5$ .

Auch in quantitativer Hinsicht kommt es ihm gleich.

Anisol und Phenetol sind beide in Wasser unlöslich, löslich dagegen in Alkohol.

1) A. Kossel, Über das Verhalten von Phenoläthern im Tierkörper, Zeitschr. f. physiol. Chem. 4, 296 (1880). — P. Binet, l. c. s. S. 169, Anm. 2.

2) P. Binet, s. Anm. 1 und Ders., Toxicologie comparée des phénols, Rev. méd. de la Suisse rom. 16, 449 u. 531 (1896).

3) P. Binet, s. Anm. 1.

Das neben der Oxyalkylgruppe noch ein freies Hydroxyl enthaltende Guajakol (Orthodioxymethyläther),  $C_6H_4 \begin{smallmatrix} \diagup O \cdot CH_3 \\ \diagdown OH \end{smallmatrix} \begin{smallmatrix} (1) \\ (2) \end{smallmatrix}$ , nimmt dynamisch eine Zwischenstellung zwischen Phenol und Anisol ein. Es bewirkt beim Frosch<sup>1</sup> ein anfängliches Lähmungsstadium, jedoch schwächer als Anisol, und danach Konvulsionen, beim Warmblüter Zuckungen, Kollaps und motorische Lähmung. Gesteigerte Reflexerregbarkeit scheint es nicht zu erzeugen.

Für höhere Organismen ist es entsprechend dem Umstand, daß ein Hydroxyl verdeckt ist, weniger schädlich als Brenzkatechin. Es hat Reizwirkung auf die Gewebe und die Schleimhäute, reizt z. B. bei innerer Applikation die Magenschleimhaut. Andererseits besitzt es, dank seinem Gehalt an einem freien Hydroxyl, bakterizide Eigenschaften. Diese werden in der Therapie besonders zur Behandlung der Lungentuberkulose in Gebrauch gezogen. Die geringste tödliche Dosis beträgt für die weiße Ratte und das Meerschweinchen 0,9 g pro Kilo.<sup>1</sup>

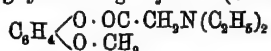
Da Guajakol sehr schwer wasserlöslich ist, wird es in der Therapie nicht als solches, sondern in Verbindung mit anderen Radikalen gebraucht. Solche Verbindungen sind in großer Zahl dargestellt. Sie zeigen aber alle nur dann eine namhafte Wirkung, wenn sie im Organismus gespalten werden, d. h. Guajakol restituiert wird. Es seien folgende summarisch angeführt.

Guajakolkarbonat,  $CO \begin{smallmatrix} \diagup O \cdot C_6H_4 \cdot O \cdot CH_3 \\ \diagdown O \cdot C_6H_4 \cdot O \cdot CH_3 \end{smallmatrix}$ , das unter der Bezeichnung Duotal im Handel ist.

Guajakolphosphat (Phosphatol), Guajakolphosphit (Guajakolphosphal), Guajakolacetat (Eukol), Guajakolbenzoat (Benzosol), Guajakolsalicylat (Guajakosalol), Guajakolvalerianat (Geosot), Zimtsäureguajakolester (Styrakrol), Methylglykolsäureguajakolester (Monotal),  $C_6H_4 \begin{smallmatrix} \diagup O \cdot C_6H_4 \cdot O \cdot CH_3 \\ \diagdown O \cdot CH_3 \end{smallmatrix}$ . Letzterer wird nicht intern, sondern zur epidermalen Anwendung als Linderungsmittel gegen neuralgische Schmerzen empfohlen.

Guajakolglyzerinester (Guajamar),  $C_6H_4 \begin{smallmatrix} \diagup O \cdot C_6H_4 \cdot O_2 \\ \diagdown O \cdot CH_3 \end{smallmatrix}$ . Er wird im Magen in seine Komponenten, Guajakol und Glycerin, gespalten und ist darum als Darmdesinficiens empfohlen worden.

Salzsaures Diäthylglykokollguajakol (Guajasanol),



Piperidinguajakolat (Guajaperol)

Alle diese Präparate bieten keinen Vorzug voreinander. Sie sind alle in Wasser schwer löslich.

Ein wasserlösliches Produkt stellt das 1-, 2-guajakolsulfosaure Kalium dar, das sich von all' den erwähnten dadurch unterscheidet, daß es den substituierenden Säurerest im Kern enthält,  $C_6H_3 \begin{smallmatrix} \diagup OH \\ \diagdown O \cdot CH_3 \\ SO_3K \end{smallmatrix}$ .

Es ist, wie alle Sulfosäurederivate, weniger wirksam als der Stammkörper, hat also geringere antiseptische Eigenschaften als Guajakol, hat aber nicht den unangenehmen

1) P. Binet, l. c. s. S. 169, Anm. 2.

Geruch und Geschmack desselben und bietet den Vorzug der größeren Wasserlöslichkeit. Es ist unter der Bezeichnung Thiokoll im Handel. Es wird außer bei Lungen- und Darmtuberkulose, bei chronischen Bronchitiden und Darmkatarrhen verwendet. Es stellt das hauptsächlichste Agens des Sirolin und des Sulfosots dar.

Das 1-, 4-guajakolsulfosaure Kalium hat eine Reizwirkung auf die Magenschleimhaut und kann darum therapeutisch nicht verwendet werden.

Alle die genannten Präparate haben keinen wirklichen Vorzug vor dem Guajakol. Sie sind alle nur insofern wirksam, als sie Guajakol im Organismus abspalten. Thiokoll tut das nicht. Es ist darum fraglich, inwieweit es antiseptisch wirkt.

Guajakol hat die Eigenschaft, bei subkutaner Applikation lokal anästhetisch zu wirken. Guajacyl, ein guajakolmonosulfosaures Kalzium, ist als Lokalanästhetikum empfohlen worden.

Guajakolkarbonsäure, eine der Sulfosäure analoge Verbindung,  $C_6H_3 \begin{matrix} \text{OH} \\ \diagup \\ \text{O} \cdot \text{CH}_3 \\ \diagdown \\ \text{COOH} \end{matrix}$  wirkt entsprechend ihrem Gehalt an einer freien Karboxylgruppe weniger stark antiseptisch als Guajakol.

Gujacetin, das eine freie Karbonsäure in der Seitenkette trägt,  $C_6H_4 \begin{matrix} \text{OH} \\ \diagup \\ \text{O} \cdot \text{CH}_2 \text{COOH} \end{matrix}$  ist ziemlich leicht löslich.

Der dem Guajakol homologe Äthyläther, Orthodioxymonoäthyläther,  $C_6H_4 \begin{matrix} \text{OH} \\ \diagup \\ \text{O} \cdot \text{C}_2\text{H}_5 \end{matrix}$  (1) zeigt vor der Methylverbindung keine Vorzüge.

Er ist unter der Bezeichnung Guaethol als antituberkulöses und antineuralgisches Mittel in den Arzneischatz eingeführt worden.

Auch von ihm sind eine Reihe von Derivaten hergestellt worden zum Zweck der Erhöhung seiner Wasserlöslichkeit. Sie spalten alle Guaethol im Organismus ab.

Es seien genannt: Guaetholbenzoat, Guaetholbutyrat, Guaetholsalicylat, Guaetholisovalerianat.

Der Monomethyläther des Homobrenzkatechins,  $C_6H_3 \begin{matrix} \text{CH}_3 \\ \diagup \\ \text{OH} \\ \diagdown \\ \text{O} \cdot \text{CH}_3 \end{matrix}$ , das Kreosol, steht dem Guajakol nach.

Das an beiden Hydroxylgruppen methylierte Brenzkatechin, das Veratrol (Orthodioxymethyläther),  $C_6H_4 \begin{matrix} \text{O} \cdot \text{CH}_3 \\ \diagup \\ \text{O} \cdot \text{CH}_3 \end{matrix}$  (1), lehnt sich in seinen physiologischen Eigenschaften dem Anisol an, steht also hinter dem Guajakol zurück. Es wirkt sowohl beim Warm-, wie beim Kaltblüter sensorisch lähmend, jedoch ohne, wie es scheint, nachher Konvulsionen auszulösen.<sup>1</sup> Durch die Methylierung des zweiten Hydroxyls ist also die Krampfwirkung des Guajakols aufgehoben, zum mindesten abgeschwächt worden. Die narkotische Wirkung des Veratrols ist der des Anisols überlegen.

Die Regel, gemäß welcher Alkylierung des Hydroxyls eine Abschwächung der Wirksamkeit zur Folge hat, zeigt eine Ausnahme, insofern als Resorcindimethyläther,  $C_6H_4 \begin{matrix} \text{O} \cdot \text{CH}_3 \\ \diagup \\ \text{O} \cdot \text{CH}_3 \end{matrix}$  (3), viel giftiger ist als Resorcin. Die Verdampfung eines Tropfens unter einer Glasglocke ge-

1) Marfori, Ann. di chim. e di farm. 11, 304.

nügt, um in 3 bis 5 Minuten mehrere Frösche zu töten.<sup>1</sup> Worauf diese Ausnahme beruht, ist noch nicht ermittelt. Es ist nicht ausgeschlossen, daß die physikalischen Eigenschaften für die Resorption besonders günstig sind.

Wie wir gesehen haben, sind auch Dimethyl- und Diäthylsulfat,  $\text{SO}_2 \begin{smallmatrix} \text{O} \cdot \text{CH}_3 \\ \text{O} \cdot \text{CH}_3 \end{smallmatrix}$ ,  $\text{SO}_2 \begin{smallmatrix} \text{O} \cdot \text{C}_2\text{H}_5 \\ \text{O} \cdot \text{C}_2\text{H}_5 \end{smallmatrix}$ , sehr heftige Gifte.

Der Umstand, daß die Alkylierung von Phenolhydroxylen die Wirksamkeit der Phenole bloß abschwächt und nicht aufhebt, können wir uns so erklären, daß im Organismus das Alkyl abgespalten und somit das Hydroxyl restituiert wird. Da dieser Prozeß in den Geweben nur langsam erfolgt, kommt die Wirksamkeit nur allmählich und infolgedessen abgeschwächt zum Ausdruck. Gegen diese Erklärungsweise könnte eingewendet werden, daß phenolische Methoxyverbindungen durch Alkalien nicht verseift werden. Indessen ist die Wirkung der Alkalien nicht ohne weiteres mit der der Gewebsenzyme zu identifizieren. Die Angliederung von Methoxygruppen hat vielfach einen ähnlichen Effekt wie die von Hydroxylen (vgl. beim Cinchonin). Das läßt sich nur unter der eben gemachten Annahme erklären.

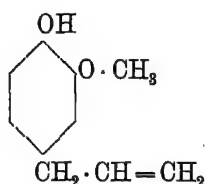
Durch Angliederung einer ungesättigten aliphatischen Seitenkette an Phenylmethyläther werden deren pharmakologische Eigenschaften verstärkt. Der m-Allylmethylphenyläther, das Anethol,  $\text{C}_6\text{H}_4 \begin{smallmatrix} \text{O} \cdot \text{CH}_3 \\ \text{CH} = \text{CH} \cdot \text{CH}_3 \end{smallmatrix}$  (1), (3), der kristallinische Bestandteil des Anisöls, erzeugt beim Menschen, in Dosen von 2 g auf einmal eingenommen, Kopfschmerz und leichten Rauschzustand.<sup>2</sup> Er hat lokal reizende Eigenschaften, ruft z. B. beim Hund in täglichen Gaben von 0,1 g nach einigen Tagen Erbrechen hervor. Kaninchen tötet er in Dosen von 3 bis 4 g pro Kilo bei subkutaner Applikation und bewirkt an der Injektionsstelle narkotisch-eiterige Infiltration.<sup>3</sup> Er besitzt schwache antiseptische Eigenschaften.

Der von ihm durch den Besitz einer freien Hydroxylgruppe sich unterscheidende Allylorthodioxybenzolmonomethyläther, das Eugenol, ein Hauptbestandteil des Nelkenöls und des ätherischen Öls der Sassafraswurzel sowie der Zimtblätter, bei dem im Gegensatz zum Anethol die Doppelbindung der Propenylgruppe sich am freien Ende der Seitenkette befindet,

1) Stolnikow, l. c. s. S. 182, Anm. 3.

2) P. Giacosa, Studi sulla azione fisiologica di alcune sostanze aromatiche messe in rapporto colla loro struttura atomica, Ann. di chim. e di farm., 4. ser. 3, 273 (1886).

3) R. Winternitz, Über Allgemeinwirkung örtlich reizender Stoffe, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 35, 77 (1895).



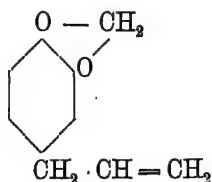
bewirkt beim Frosch Narkose.<sup>1</sup> Beim Menschen lösen Mengen von 3 g, in 12 Stunden in geteilten Dosen genommen, keine nennenswerte Störungen aus, größere bewirken Schwindel und einen rauschartigen Zustand.<sup>2</sup> Bei den übrigen Warmblütern hat es keine irgendwie bedeutende physiologische Wirkung. Mittelgroße Hunde ertragen eine tägliche Zufuhr von 7 bis 8 g und zeigen nur Polyurie und zuweilen Durchfall.<sup>3</sup> Dagegen ist es ziemlich giftig für Mikroorganismen. Seine fäulniswiderige Wirkung ist stärker als die des Phenols. Der Zusatz von 0,25 % verhindert die Fäulnis von Harn und Bouillon.<sup>4</sup>

Bei intraperitonealer Zufuhr bewirkt es beim Kalt- und Warmblüter zentrale Lähmung, Kollaps, vereinzelte Zuckungen, Verschwinden der Reflexe, Abnahme und schließlich Aufhören der Atem- und Herztätigkeit.<sup>5</sup> Das Vergiftungsbild erinnert an das des Thymols.

Die geringste tödliche Gabe ist bei intraperitonealer Applikation für die weiße Ratte 1 g, bei subkutaner Zufuhr 5 g auf das Körperkilo.<sup>5</sup>

Eugenol ist eine in Wasser unlösliche, stark riechende Flüssigkeit.

Allylorthodioxymethylenäther, das Safrol, der sich vom Eugenol dadurch unterscheidet, daß beide Sauerstoffatome durch eine Methylengruppe verbunden sind,



hat weit stärkere narkotische Eigenschaften als das vorerwähnte Produkt. Er betäubt sowohl den Warm- wie den Kaltblüter.<sup>6</sup> Wie die Narkotica der Fettreihe lähmt er zuerst die Großhirnrinde, danach die Reflex-

1) R. Geinitz, l. c. s. S. 73, Anm. 5.

2) P. Giacosa, l. c. s. S. 188, Anm. 2.

3) Kühling, Über Stoffwechselprodukte aromatischer Körper, Inaug.-Diss., Berlin (1887).

4) Vgl. auch De Regibus, Sull' azione terapeutica dell' eugenol paragonata con quella del fenolo, della resorcina e del timolo. Tesi premiata dalla R. accad. di med. Torino (1885).

5) P. Binet, l. c. s. S. 169, Anm. 2.

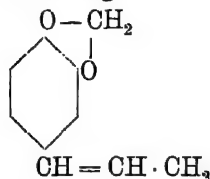
6) A. Heffter, Zur Pharmakologie der Safrolgruppe, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 35, 342 (1895).

zentren des Rückenmarkes und schließlich die des verlängerten Markes. Die zur Hervorrufung der Narkose mit Erhaltenbleiben der Reflexerregbarkeit für den Frosch erforderliche Menge beträgt 0,2 g auf das Körperkilo endolymphal. Beim Kaninchen sind Dosen von 0,14 g auf das Körperkilo intravenös notwendig. Es tritt danach in wenigen Minuten allgemeine schlaffe Lähmung ein mit beschleunigter Atmung und Erlöschen der Reflexerregbarkeit, aus welchem Zustand das Tier sich in einigen Stunden erholt. Hunde verfallen auf Dosen von 0,1 g pro Kilo der Narkose, 0,07 g rufen Erbrechen hervor. Die geringste tödliche Gabe beträgt für das Kaninchen vom Unterhautzellgewebe aus 1 g auf das Körperkilo.

Im Gegensatz zum Anethol ist Safrol ohne lokalreizende Wirkung. Bei täglicher Zufuhr von 0,3 bis 0,4 g pro Kilo ruft es beim Kaninchen eine subakute Vergiftung ohne charakteristische Erscheinungen hervor. Die Tiere magern ab, verlieren die Freßlust, werden apathisch, haben verminderte Herztätigkeit und gehen nach ca. acht Tagen ein. Die Sektion ergibt keinen abnormen pathologisch-anatomischen Befund. Bei Katzen findet sich bei der subakuten Vergiftung Leber- und Nierenverfettung, mitunter auch Ikterus. Beim Menschen bewirkt es schon in relativ kleinen Gaben leichte Benommenheit.

Safrol, ein Bestandteil des aus der Sassafraswurzel destillierten ätherischen Öles und anderer ätherischer Öle, ist bei mittlerer Temperatur eine farblose Flüssigkeit von durchdringendem, fenchelartigem, in stärkerer Konzentration unangenehmem Geruch. Siedepunkt 232°. Abgekühlt erstarrt es zu schönen, monoklinen Prismen mit  $F+12^\circ$ . In Wasser, Alkalien und Säuren unlöslich, löslich in Äther, Alkohol und Benzol. Es ist bei weitem das giftigste aller bisher untersuchten ätherischen Öle. Es findet verbreitete Anwendung zum Aromatisieren von Seifen, Tabak und erfrischenden Getränken (Sarsaparillawater).

Isosafrol, ein Isomeres des Safrols, bei dem die Doppelbindung der Allylgruppe dem Benzolkern naheliegt.

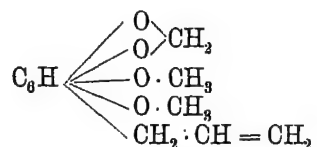


hat gleich dem Safrol sowohl beim Warm-, wie beim Kaltblüter betäubende Wirkung. Die geringste tödliche Gabe ist beim Kaninchen etwas höher als für Safrol, 0,3 g auf das Kilo bei intravenöser Applikation. Beim Frosch kommt sie der des Safrols gleich. Der Tod erfolgt beim Warmblüter durch Lähmung der Atmung. Auf das Herz hat es keine Wirkung. In geringen Mengen ist es weniger giftig als Safrol. Dagegen bewirkt es Krämpfe. Bei wiederholter Zufuhr erzeugt es keine Organverfettung.

Die geringere Wirksamkeit des Isosafrols im Vergleich zum Safrol dürfte in der größeren Stabilität der Isopropenylgruppe gesucht werden.

Isosafrol ist eine gelblich gefärbte Flüssigkeit, die einen ähnlichen, aber bei weitem nicht so intensiven Geruch wie Safrol hat. Siedepunkt  $247^{\circ}$ . Es erstarrt bei  $-18^{\circ}$  noch nicht. Die Löslichkeitsverhältnisse sind die gleichen wie beim Safrol.

Apiol, der Dimethylmethylenäther eines Allyltetraoxybenzols



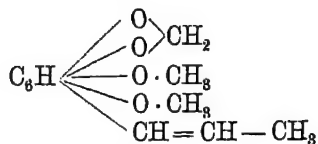
zeigt gegenüber dem Safrol, von dem es sich durch den Mehrgehalt zweier Methoxygruppen unterscheidet, keine wesentlichen Unterschiede. Wohl besitzt es stark lokal reizende Eigenschaften auf die Schleimhäute, so bei peroraler Zufuhr auf die des Magendarmtrakts. Gegenüber Fröschen verhält es sich qualitativ wie Safrol und Isosafrol, quantitativ steht es hinter ihnen zurück. Es ist nicht ausgeschlossen, daß dies auf einer langsameren Resorption beruht. Narkose tritt beim Frosch erst auf Gaben von 1,5 g pro Kilo ein, dafür ist sie aber tiefer und die Tiere erholen sich nicht mehr. Schon kleinere Gaben beeinträchtigen die Herztätigkeit.

Beim Warmblüter macht Apiol keine akute Vergiftung, selbst beim Kaninchen nach einer Zufuhr von 1 g pro Kilo auf einmal nicht, wofür wohl die schwere Resorbierbarkeit verantwortlich zu machen ist. Wohl gehen aber die Tiere, wie nach Safrolarreichung bei fortgesetzter Verabreichung kleinerer Gaben ein. Sie hören auf zu fressen, magern ab, haben blutigen Kot und sterben. Bei der Sektion finden sich Leberverfettung und Entzündung der Darmschleimhaut.

Beim Menschen verursacht Apiol Kopfschmerzen, Trunkenheit und nach wiederholter Einnahme Verdauungsstörungen und Appetitlosigkeit.<sup>1</sup> Es werden ihm abortive Eigenschaften zugeschrieben, doch liegt nichts positives vor, das diese Anschauung begründet.

Apiol hat einen schwach an Petersilie erinnernden Geruch und einen brennend aromatischen Geschmack. Es kommt im ätherischen Öl der Früchte von *Apium Petroselinum* L. vor.

Isapiol, ein Isomeres des Apiol, das zu diesem steht wie Isosafrol zu Safrol, in dem also die Doppelbindung in der Propenylgruppe dem Benzolkern naheliegt,

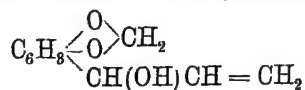


erregt beim Menschen in Gaben von 0,2 bis 0,4 g die Herztätigkeit. In größeren Gaben (0,6 bis 0,8 g) schädigt es dieselbe und verursacht dikroten

1) F. Cervellin und Lussana, Ber. d. deutsch. chem. Ges. 21, 1632 (1888).

und arhythmischen Puls. Wie Apiol verursacht es Kopfschmerzen, Trunkenheit und nach wiederholter Einnahme Verdauungsstörungen und Appetitlosigkeit.<sup>1</sup>

Kubebin, ein in der Seitenkette oxydiertes Safrol,



ist bei peroraler Zufuhr merkwürdigerweise physiologisch völlig wirkungslos und zwar in Gaben bis zu 13 g täglich.<sup>2</sup> Es beruht dies zweifellos auf Nichtresorbierbarkeit seitens des Darmes.

Kubebin ist in Substanz geschmacklos und schmeckt (in weingeistiger Lösung) bitter. Es ist löslich in Äther, Chloroform, heißem Alkohol, unlöslich in kaltem Wasser und Alkalien. Es kommt in den Kubeben vor.

#### d) Säureester der Phenole

Durch den Eintritt einer Säuregruppe in ein phenolisches Hydroxyl wird die Phenolwirkung bedeutend abgeschwächt.

Acetylphenol (Essigsäurephenylester),  $\text{C}_6\text{H}_5 \cdot \text{O} \cdot \text{OC} \cdot \text{CH}_3$ , steht dynamisch weit hinter dem Phenol zurück. Dasselbe gilt für die Acetyl-derivate zwei- und mehrwertiger Phenole.

Der Säureanteil wird in den Geweben langsam abgespalten. Dadurch werden beide Teile regeneriert und kommen einzeln zur Wirkung. Die Abspaltung erfolgt viel leichter als die von in gleicher Weise angegliederten Alkylen, darum wirken Phenolester im allgemeinen stärker phenolartig als Phenoläther.

Die Verseifung geschieht besonders rasch im Darm, vornehmlich unter dem Einfluß des Pankreassaftes, während der Magensaft nach dieser Richtung wirkungslos ist.

Dank diesem Umstande gelingt es bei peroraler Verabreichung eine Phenolwirkung im Darm zur Geltung zu bringen, ohne Beeinträchtigung des Magens. Dieses Prinzip, das zuerst am Salol verwirklicht wurde, hat man als Salolprinzip bezeichnet.

Salizylsäurephenolester (Salol),  $\text{C}_6\text{H}_4 \begin{array}{c} \diagup \text{OH} \diagdown \\ \diagdown \text{CO} \cdot \text{O} \cdot \text{C}_6\text{H}_5 \end{array}$  ist als solcher physiologisch ziemlich indifferent. Bei intravenöser Zufuhr sind erst 3 bis 4 g auf das Körperkilo für das Kaninchen tödlich. Seine Toxizität ist eine Funktion seiner Spaltbarkeit resp. der aus ihm hervorgehenden Salizylsäure und des Phenols, hauptsächlich des letzteren.<sup>3</sup> Das tödliche Vergiftungsbild besteht in motorischer Erregung, Krämpfen und Kollaps. Peroral eingenommen passiert es unzersetzt den Magen. Dagegen wird es im Darm in seine beiden Komponenten zerlegt. Da-

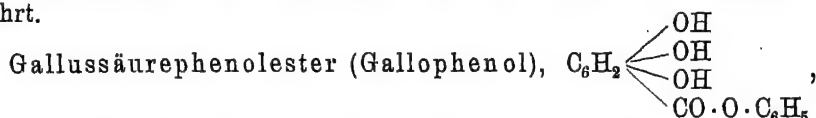
1) Cervellin und Lussana, s. S. 191, Anm. 1.

2) Heffter, l. c. s. S. 189, Anm. 6.

3) M. Lesnik, Über die Ester der Salizylsäure und ihr Verhalten im Organismus, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 24, 167 (1888).

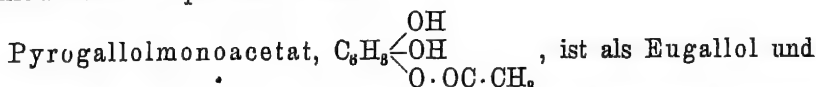


durch gewinnt es namhafte antibakterielle Kraft. Es wurde eine Zeitlang als Darmdesinficiens verwendet. Doch hat es sich nicht besonders bewährt.



hat ungefähr die gleich geringe Toxizität wie Salol. Für Kaninchen sind 3 bis 4 g auf das Körperkilo tödlich.<sup>1</sup> Gallussäure steht zwar in toxischer Hinsicht, wie wir sehen werden, hinter der Salizylsäure zurück, doch ist ihr Phenolester viel wasserlöslicher als der letzterer. Die Verseifung erfolgt rascher und dadurch wird die Wirkung akuter. Das tödliche Vergiftungsbild besteht, wie auch für Salol, in motorischer Erregung, vereinzelten Krämpfen und Kollaps, in dem der Tod eintritt. Lokal wirkt er, wie alle Phenolester, schwach ätzend.

Resorcinmonoacetat,  $\text{C}_6\text{H}_4 \begin{array}{l} \text{OH} \\ \text{O} \cdot \text{OC} \cdot \text{CH}_3 \end{array}$ , ist unter dem Namen Euresol an Stelle des stärker reizenden Resorcin zur Behandlung von Hautkrankheiten empfohlen worden.



Pyrogalloltriacetat als Lenigallol an Stelle von Pyrogallol zu dem gleichen Zweck empfohlen worden, ebenso Pyrogalloltrisalizylat als Saligallol. Sie wirken alle weniger stark reizend als die freien Phenole.

Euresol ist eine honigartige Masse. Eugallol, eine sirupdicke, braungelbe, in Wasser, Alkohol, Äther und Chloroform lösliche Masse. Lenigallol ist ein weißes, in Wasser unlösliches, in Alkalien lösliches Pulver. Saligallol ist ein harziger, in Chloroform löslicher Körper.

Der Salizylsäureester des  $\alpha$ - und  $\beta$ -Naphthols ist wenig giftig. Ein Mensch erträgt im Laufe von 24 Stunden 12 g salizylsaures  $\beta$ -Naphthol.<sup>2</sup>

Der Reizeffekt des Chrysarobinperacetates auf die Haut und die Darmschleimhaut ist weit geringer als der des freien Chrysarobins. Während letzteres die Darmschleimhaut stark schädigt, bewirkt jenes beim Säugetier nur leichte Abführung. Therapeutisch läßt es sich beim Menschen nicht verwenden, weil es die Magenschleimhaut reizt und Erbrechen verursacht.

Tri- und Tetraacetat des Chrysarobins sind ersteres als Eurobin, letzteres als Lenirobin als Hautmittel in den Arzneischatz eingeführt worden.<sup>3</sup>

Wir werden im Laufe der Darlegung noch vielfach auf Säureester von Phenolkörpern stoßen. Sie stehen überall dort den Phenolen an

1) P. Binet, l. c. s. S. 169, Anm. 2.

2) M. Lesnik, l. c. s. S. 192, Anm. 3.

3) E. Krohmayer und H. Vieth, Monatshefte f. Dermat. 27, 1 (1898).

Wirksamkeit nach, wo der dynamische Charakter vom Phenolhydroxyl beherrscht wird. Nur dort, wo dieses letztere eine untergeordnete Rolle spielt oder der Hauptwirkung geradezu entgegenwirkt, kann durch seine Acidylisierung eine Zunahme der letzteren bewirkt werden.

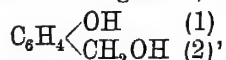
Es mag bemerkt werden, daß auch durch Veresterung mit einer Mineralsäure die Wirksamkeit herabgesetzt wird. Phenolätherschwefelsäure,  $C_6H_5 \cdot O \cdot SO_3H$ , ist z. B. im Gegensatz zum Phenol ganz ungiftig.

### e) Alkohole

Benzylalkohol,  $C_6H_5 \cdot CH_2 \cdot OH$ , kann chemisch als ein durch einen Benzolring substituierter Methylalkohol aufgefaßt werden. Diese Struktur kommt in seinem physiologischen Verhalten zum Ausdruck.

Er wirkt sowohl beim Kalt- wie beim Warmblüter sensorisch lähmend<sup>1</sup>, wie ein aliphatischer Alkohol, und zwar, wie das für einen solchen charakteristisch ist, unter Schwächung und späterer Aufhebung der Reflex-tätigkeit bei Erhaltenbleiben der peripheren Nerven-erregbarkeit. Die motorischen Zentren läßt er unbeeinflusst. Der Benzolring kommt sonach dynamisch als solcher nicht zur Geltung, sondern wirkt nur verstärkend auf den aliphatischen Teil. Er wirkt auxagog. Der Tod erfolgt durch Lähmung des Respirations- und Vasomotorenzentrum. Die geringste tödliche Gabe beträgt für die weiße Ratte 1,7 g auf das Körperkilo.<sup>2</sup> Gaben von 1 g pro Kilo werden vom Kaninchen noch symptomlos ertragen.

Das gleiche Verhalten zeigt der Zimtalkohol ( $\beta$ -Phenylallylalkohol):  $C_6H_5 \cdot CH = CH \cdot CH_2OH$ . Saligenin, der o-Oxybenzylalkohol,



ein Spaltungsprodukt des in der Weidenrinde vorkommenden Gykosids, Salizin, das außer der sekundären Alkoholgruppe ein phenolisches Hydroxyl in Orthostellung enthält, besitzt neben aliphatischen auch zyklische Eigenschaften. Es bewirkt beim Warmblüter Betäubung, verbunden mit Zuckungen.<sup>3</sup> Der Tod erfolgt im Kollaps unter Hypothermie. Es nimmt sonach eine Mittelstellung zwischen Phenol und Benzylalkohol ein. Wie Phenole schädigt es die Nieren und wie bei diesen schreitet am Frosch die Lähmung vom Zentrum nach der Peripherie fort. Sie dürfte darum sowohl sensorischer, wie motorischer Natur sein.

Die geringste tödliche Gabe beträgt für die weiße Ratte und das Meerschweinchen 1 g auf das Körperkilo bei subkutaner Beibringung.

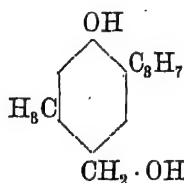
Tyrosol, ein Oxyphenylpropylalkohol,  $C_6H_4 \begin{cases} OH \\ CH_2 \cdot CH_2 \cdot OH \end{cases}$ , wird auch in größeren Gaben schadlos ertragen.<sup>3</sup>

1) Baglioni, l. c. s. S. 168, Anm. 1.

2) P. Binet, l. c. s. S. 169, Anm. 2.

3) F. Ehrlich, Über den biochemischen Abbau sekundärer und tertiärer Amine durch Hefe- und Schimmelpilze. Biochem. Zeitschr. 75, 423 (1916).

Thymolalkohol,



der als substituierter Benzylalkohol aufzufassen ist, hat gleichfalls betäubende Wirkung. Hierzu sind 2 g auf das Körperkilo notwendig. Er kann schadlos in größeren Gaben verfüttert werden.<sup>1</sup>

p-Anisolalkohol,  $C_6H_4 \begin{matrix} \text{O} \cdot CH_3 & (1) \\ \text{CH}_2 \cdot OH & (4) \end{matrix}$  und Vanillinalkohol,  $C_6H_3 \begin{matrix} OH & (1) \\ \text{O} \cdot CH_3 & (2) \\ \text{CH}_2 \cdot OH & (4) \end{matrix}$  nehmen eine Mittelstellung zwischen Benzylalkohol und Anisol bzw. Vanillin ein.

### f) Aldehyde

Die aromatischen Aldehyde, Benzaldehyd, Salizylaldehyd usw. verhalten sich in ihrer Wirkung wie die entsprechenden Alkohole, kommen also den Aldehyden der aliphatischen Reihe gleich. Von ihnen unterscheiden sie sich aber dadurch, daß sie weit geringere örtliche Reizwirkung haben, also viel weniger protoplasmaschädigend wirken und dadurch weniger giftig sind. Dieses Verhalten entspricht ihrer geringeren chemischen Reaktionsfähigkeit. Bei der großen Widerstandsfähigkeit des Kerns wird die Aldehydgruppe oxydiert, wodurch die Substanz ihren ursprünglichen Charakter verliert.

Benzylaldehyd (Benzaldehyd),  $C_6H_5 \cdot CHO$ , wirkt beim Frosch sensorisch lähmend, ohne die motorischen Zentren zu beeinflussen.<sup>2</sup> Konvulsionen werden keine ausgelöst. Auch hier kommt somit der Benzolring als solcher pharmakodynamisch nicht zur Geltung. Er wirkt wie eine offene Kette verstärkend auf den Aldehydcharakter, wirkt also auxagog. Auf die Gewebe hat Benzaldehyd nur geringen Reizeffekt<sup>3</sup>, verhält sich also wie ein höherer aliphatischer Aldehyd. Protrahierte Zufuhr mäßiger Mengen wird vom Warmblüter schadlos ertragen. Hunde zeigen keine krankhaften Symptome auf Gaben bis zu 1 g auf das Körperkilo täglich längere Zeit hindurch gereicht.<sup>4</sup>

Benzaldehyd wurde in der Therapie als Diuretikum empfohlen.

Giftiger sind die Oxybenzaldehyde. Wie die Oxybenzylalkohole vereinigen sie die phenolischen und aliphatischen Eigenschaften in sich.

1) H. Hildebrandt, Pharmakologische Studien über synthetisch hergestellte Basen aus der Piperidinreihe, Zeitschr. f. physiol. Chem. 48, 261 (1904).

2) S. Baglioni, l. c. s. S. 168, Anm. 1.

3) L. Lewin, l. c. s. S. 89, Anm. 2.

4) R. Cohn, Über das Auftreten von Benzamid im Harn nach Darreichung von Benzaldehyd, Zeitschr. f. physiol. Chem. 14, 203 (1889).

o-Oxybenzaldehyd (Salizylaldehyd),  $C_6H_4 \begin{smallmatrix} OH \\ \diagup \\ CHO \end{smallmatrix} \begin{smallmatrix} (1) \\ (2) \end{smallmatrix}$  erzeugt bei der weißen Ratte Zuckungen, Zittern und danach zentrale Lähmung, beim Frosch sogleich zentrale Lähmung unter Erhaltung der peripheren Nerven-erregbarkeit. Die geringste tödliche Gabe für die weiße Ratte ist 1 g auf das Körperkilo bei subkutaner Beibringung<sup>1</sup>, also ähnlich wie für den entsprechenden Alkohol, das Saligenin. Kaninchen bringt es in täglichen Gaben von 0,5 g pro Kilo subkutan innerhalb 10 bis 14 Tagen zum Sterben.

Auf die Gewebe hat Salizylaldehyd nur geringe Reizwirkung, dagegen werden ihm diuretische Eigenschaften nachgerühmt.

In der Therapie wurde es als Diuretikum zu verwenden gesucht.

Es ist eine aromatisch riechende Flüssigkeit, in Wasser wenig löslich, löslich in Alkohol.

p-Oxybenzaldehyd ist giftiger als Salizylaldehyd.

Zimtaldehyd,  $C_6H_5 \cdot CH = CH \cdot CHO$ , verhält sich wie Salizylaldehyd.

Das durch Alkylierung der Hydroxylgruppe aus Oxybenzaldehyd erhaltene Anisaldehyd,  $C_6H_4 \begin{smallmatrix} O \cdot CH_3 \\ \diagup \\ CHO \end{smallmatrix}$ , das somit an Stelle seines Hydroxyls eine Methoxygruppe besitzt, verhält sich wie Oxybenzaldehyd.

Protokatechualdehyd,  $C_6H_3 \begin{smallmatrix} OH \\ \diagup \\ OH \\ \diagdown \\ CHO \end{smallmatrix} \begin{smallmatrix} (1) \\ (2) \\ (4) \end{smallmatrix}$ , ist beim Menschen in

Dosen von 1 g auf einmal im nüchternen Zustande peroral eingenommen ohne nachteilige Wirkung.

Vanillin, der Methyläther des Protokatechualdehyds,  $C_6H_3 \begin{smallmatrix} OH \\ \diagup \\ O \cdot CH_3 \\ \diagdown \\ CHO \end{smallmatrix}$

bewirkt beim Kaninchen und Hund in täglichen Gaben von 1,3 g auf das Körperkilo keine akuten Symptome. Die Tiere verlieren allmählich die Freßlust, zeigen lähmungsartige Schwäche des Hintergestells und gehen nach ca 10 Tagen ein.<sup>2</sup> Subkutan oder intraperitoneal zugeführt bewirkt es beim Meerschweinchen und der Ratte<sup>2</sup> zentrale Lähmung, unterbrochen von einzelnen Zuckungen und bei gesteigerten Gaben Tod. Gleiches läßt sich beim Frosch beobachten.

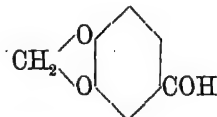
Die geringste tödliche Gabe ist für die weiße Ratte bei subkutaner Beibringung 1,5 g pro Kilo.

Beim Menschen hat Vanillin oft schon Anlaß zu Vergiftungen gegeben. Es verursacht Kopfschmerzen, Schwindel, Müdigkeit, Reizung der Harnblase und Hautausschläge.

1) P. Binet, l. c. s. S. 169, Anm. 2.

2) C. Preuß, Über das Verhalten des Vanillins im Tierkörper, Zeitschr. f. physiol. Chem. 4, 209 (1880).

Piperonal, der Aldehyd der Piperonylsäure, ein Dioxymethylenbenzaldehyd,



das in der Parfumeriefabrikation wegen seines Geruches nach Heliotrop unter dem Namen Heliotropin viel verwendet wird, zeigt pharmakologisch keine ausgesprochene Wirksamkeit. Der Mensch erträgt 10 g ohne irgendwie zu reagieren.<sup>1</sup> Das Meerschweinchen und die weiße Ratte zeigen auf intraperitoneale Zufuhr zentrale Lähmung, von der sie sich erholen können, in der aber unter Umständen auch der Tod eintritt.<sup>2</sup> Beim Frosch bewirkt es zentrale Lähmung, von der sich die Tiere erholen können. Die geringste tödliche Gabe beträgt für die weiße Ratte 1,5 bis 1,7 g pro Kilo.

### g) Ketone

Gemischte Ketone vom Typus des Acetophenon (Phenylmethylketon),  $C_6H_5 \cdot CO \cdot CH_3$ , haben vorwiegend aliphatische Eigenschaften. Sie wirken hypnotisch, wenn auch schwächer als die aliphatischen Ketone. Dieses Verhalten entspricht durchaus dem der in den vorhergehenden Kapiteln besprochenen Alkohole und Aldehyde. Der Benzolring kommt also dynamisch zunächst nicht zur Geltung, er wirkt nur verstärkend auf die Grundwirkung, die durch die Karbonylgruppe repräsentiert wird.

Acetophenon betäubt und erzeugt Schlaf. Gleich den aliphatischen Körpern greift es zunächst die Großhirnrinde, danach die Reflexzentren des Rückenmarks und erst zuletzt die des verlängerten Marks an. Es verhält sich also durchaus wie Dimethylketon, das es aber in quantitativer Hinsicht übertrifft. Bemerkt mag werden, daß seine hypnotische Kraft der des Benzylalkohols und des Benzaldehyds überlegen ist.

Acetophenon ist als Schlafmittel unter der Bezeichnung Hypnon auf den Markt gekommen, hat sich aber in der Praxis nicht bewährt.

Im Prinzip gleich wie Acetophenon, nur stärker als dieses wirkt Phenyläthylketon,  $C_6H_5 \cdot CO \cdot C_2H_5$ . Es erzeugt beim Warmblüter schon in Gaben von 1,5 g auf das Körperkilo Schlaf.

Weniger stark narkotisch wirkt das Phenylpropylketon,  $C_6H_5 \cdot CO \cdot C_3H_7$ . Es schädigt aber stärker die Reflexzentren des verlängerten Marks, bringt z. B. den Blutdruck rascher zum Sinken als die Äthylverbindung. Außerdem hat es bei öfterer Darreichung sehr ungünstige Wirkungen auf den Darm.

Die für aliphatische Körper in aufsteigender Reihe charakteristische Progression hört sonach schon beim Äthylderivat auf, eine Erscheinung,

1) Haffter, l. c. s. S. 189, Anm. 6.

2) P. Biret, l. c. s. S. 189, Anm. 2.

der wir schon öfters begegnet sind. Das Optimum liegt somit bei der Äthylverbindung.

Bemerkenswerterweise hat auch das aus zwei Benzolkernen bestehende Diphenylketon (Benzophenon),  $C_6H_5 \cdot CO \cdot C_6H_5$ , hypnotisches Vermögen. Dasselbe ist allerdings nur schwach, weit schwächer als das der gemischten und aliphatischen Ketone.

Es hat also auch das aus zwei aromatischen Kernen bestehende Keton vorwiegend aliphatische Eigenschaften. Das beweist, daß hier die Kette  $-C-CO-C-$  das ausschlaggebende Moment ist, wie auch bei den aromatischen Alkoholen und Aldehyden die Alkohol- und Aldehydgruppe den Verbindungen ihren Charakter aufprägen. Übrigens entspricht das dem chemischen Verhalten.

Viel stärker als Acetophenon wirkt das aus einem Molekül Pyrogallol und einer Methylkarbonylgruppe bestehende Gallacetophenon,

ein Methylketotrioxylbenzol,  $C_6H_2 \begin{matrix} \nearrow OH \\ \nearrow OH \\ \nearrow OH \\ \searrow CO \cdot CH_3 \end{matrix}$ . Es ist als ein starkes Hyp-

notikum zu bezeichnen. Es ist weniger giftig als Pyrogallol, aber doch zu schädlich, um etwa praktisch verwendet zu werden. Auch äußerlich läßt es sich nicht verwenden.

Bei Substituierung der Methylgruppe des Acetophenons mit einem Aldehyd nimmt die hypnotische Kraft bedeutend ab. Das Kondensationsprodukt von beispielsweise Zimtaldehyd und Acetophenon ist praktisch wirkungslos.<sup>1</sup> Dasselbe gilt für Chloralacetophenon<sup>2</sup>, das Kondensationsprodukt von Chloral und Acetophenon.

Wie sich Ketoalkohole, zum Beispiel Benzoylkarbinol,  $C_6H_5 \cdot CO \cdot CH_2 \cdot OH$ , verhalten, scheint nicht untersucht worden zu sein. Das gleiche gilt von Ketoaldehyden, z. B. Phenylglyoxal,  $C_6H_5 \cdot CO \cdot CHO$ .

Die aus der Verbindung eines Aldehyds mit einem Hydroxylamin hervorgehenden Oxime sind wenig untersucht.

Acetophenonoxim,  $C_6H_5 \begin{matrix} \nearrow \\ \searrow \end{matrix} C:N \cdot OH$ , ruft eigentümliche Starre der Skelettmuskeln hervor, die auch für Oenantholdioxim beobachtet wurde.<sup>3</sup> Auch das Kampferoxim erzeugt sie, sie ist also auch den aus zyklischen Ketonen hervorgehenden Oximen eigen.

1) H. Hildebrandt, Über das pharmakologische Verhalten einiger Kondensationsprodukte von p-Aminoacetophenon mit Aldehyden, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 53, 87 (1905).

2) s. S. 112.

3) M. Fry, On the muscarine-like physiological action of ceprinacetoxime, Brit. med. Journ. (1897), 1713.

## h) Thiophenole

Von Thiophenolen ist nur Thioresorcin,  $C_6H_4 \begin{smallmatrix} \text{SH} (1) \\ \text{SH} (3) \end{smallmatrix}$ , untersucht. Es wirkt lokal sehr stark reizend.

## i) Karboxylverbindungen

Durch den Eintritt einer Karboxylgruppe wird die Wirksamkeit des Benzolkerns in gleicher Weise beeinflusst, wie die der aliphatischen Verbindungen. Sie nimmt bedeutend ab.<sup>1</sup> Dieses Verhalten hängt, wie wir bei der Besprechung der aliphatischen Karboxylverbindungen gesehen haben, mit der Säurenatur der Produkte, d. h. ihrer elektrolytischen Dissoziationsfähigkeit zusammen.

Benzoësäure,  $C_6H_5 \cdot COOH$ , hat die gleichen physiologischen Eigenschaften, wie Benzol, sie sind aber außerordentlich stark abgeschwächt. Sie bewirkt beim Frosch als Natronsalz gereicht erst in großen Dosen zentrale Lähmung, verbunden mit vereinzelt Zuckungen.<sup>2</sup> Beim Warmblüter<sup>3</sup> erzeugt sie Zittern, Zuckungen, Schädigung der Herztätigkeit, zentrale Lähmung und in tödlichen Dosen Atemstillstand. Hierzu sind beim Kaninchen auf perorale Zufuhr 5 g pro Kilo notwendig. Die Tiere verlieren ihre Freßlust, werden apatisch und gehen nach einigen Tagen ein. Es scheint sich hierbei um Säurevergiftung zu handeln. Auf subkutane Beibringung ist die tödliche Dosis geringer. Beim Meer-schweinchen und der weißen Ratte sogar geringer als für Benzol. Sie beträgt 0,18 bis 2 g pro Kilo. Beim Menschen hat Benzoësäure im Gegensatz zum Benzol keine narkotische Wirkung. Es werden anstandslos sehr hohe Gaben (10 bis 15, ja 50 g im Tag) ertragen. Ihr antipyretisches Vermögen ist ganz schwach. Es werden ihr diuretische Eigenschaften zugeschrieben.<sup>4</sup>

Benzoësäure wurde eine Zeitlang in der menschlichen Therapie als Antipyretikum und Antineuralgikum verwendet. Heute ist sie zu diesem Zweck verlassen. Dagegen wird sie noch als Expectorans gebraucht.

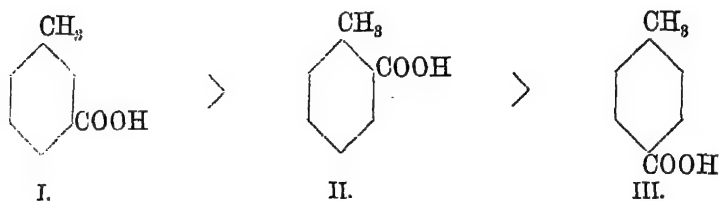
Die Toluylsäuren,  $C_6H_4 \begin{smallmatrix} \text{CH}_3 \\ \text{COOH} \end{smallmatrix}$ , stehen zum Toluol, wie Benzoësäure zu Benzol. Sie wirken weit schwächer als Toluol. Unter den drei Isomeren steht in bezug auf die Wirkungsintensität die Metaverbindung (I) an der Spitze, darauf folgt die Ortho- (II) und schließlich die Para-verbindung (III),

1) M. Nencki und H. Bontmy, Über den Einfluß der Carboxylgruppe auf die toxische Wirkung aromatischer Substanzen, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 30, 300 (1892).

2) Baglioni, l. c. s. S. 168, Anm. 1. — Chassevant und Garnier, l. c. s. S. 169, Anm. 3.

3) Binet, l. c. s. S. 169, Anm. 2.

4) E. Fribram, Zur Lehre von den physiologischen Wirkungen carboxylierter Säuren, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 51, 372 (1904).



Die Xylylsäuren,  $\text{C}_6\text{H}_4\begin{smallmatrix} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \\ \text{COOH} \end{smallmatrix}$ , scheinen pharmakologisch nicht geprüft worden zu sein, dürften aber im gleichen Verhältnis zu Xylol stehen, wie die Toluylsäuren zu Toluol.

Eine bedeutende Abschwächung gegenüber dem Phenol zeigen die Oxybenzoësäuren,  $\text{C}_6\text{H}_4\begin{smallmatrix} \text{OH} \\ \text{COOH} \end{smallmatrix}$ . Zur Benzoësäure stehen sie im gleichen Verhältnis wie Phenol zu Benzol, d. h. sie übertreffen sie an Wirkungsintensität.

Sie erzeugen keine Krämpfe, sondern nur schwache motorische Erregung. Für die Salizylsäure (o-Oxybenzoësäure) ist die tödliche Dosis beim Kaninchen stomachal 3 g pro Körperkilo gefunden worden, beim Hund, der Ratte und dem Meerschweinchen subkutan 0,7 bis 0,8 g, beim Frosch 0,6 bis 0,9 g (pro Kilo). Sie ist somit weit toxischer als Benzoësäure. Es ist außerdem nachgewiesen, daß sie in großen Dosen sowohl auf den Kalt- wie den Warmblüter narkotisch wirkt, also ähnlich wie Benzoësäure und Benzol und im Gegensatz zu Phenol. Diese Tatsache ist interessant, denn sie tut dar, daß die Unwirksamkeit des letzteren nach dieser Richtung nicht auf der Gegenwart der Hydroxylgruppe als solcher beruht, sondern darauf, daß die übrigen stark ausgeprägten Eigenschaften eine sensorische Wirkung nicht aufkommen lassen. Werden jene durch den Eintritt einer Karboxylgruppe abgeschwächt, so macht sich diese wieder geltend. Auch beim Menschen hat Salizylsäure schmerzlindernde (antineuralgische) Eigenschaften. Bei den beiden anderen Isomeren ist diese Wirkung schwächer.

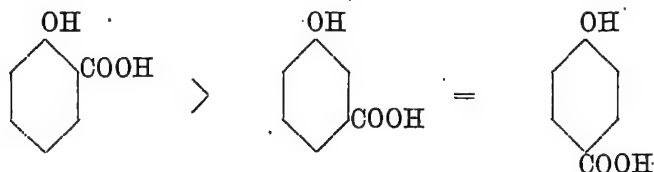
Außer der Betäubung erzeugt Salizylsäure Verschlechterung der Atem- und Herztätigkeit, Zuckungen, Sinken des Blutdruckes und Hypothermie. Der Tod erfolgt durch Herzschädigung und Atmungslähmung. Beim Frosch erzeugt Salizylsäure zentrale Lähmung, die in die Peripherie ausstrahlt, Schädigung der Herztätigkeit und Herzstillstand. Konvulsionen sind keine zu beobachten.

m- und p-Oxybenzoësäure sind weniger giftig als Salizylsäure. Hunde ertragen schadlos 2 g und Kaninchen 3 g pro Kilo ohne jede Spur einer Giftwirkung.<sup>1</sup>

1) E. Baumann und E. Herter, Über die Synthese von Ätherschwefelsäuren und das Verhalten einiger aromatischer Substanzen im Tierkörper, Zeitschr. f. physiol. Chem. 1, 259 (1877). — S. auch F. Walter, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 7, 148 (1877).



Ebenso ist in bezug auf das antibakterielle und antipyretische Vermögen die Salizylsäure, der Meta- und der Paraoxybenzoesäure weit überlegen. Die Abschwächung der Karboxylgruppe macht sich also bei beiden letzteren stärker geltend als bei ersterer. Wir haben also das Schema:



Die der Salizylsäure zukommende antiseptische Kraft ist zum Teil auf die freie Karboxylgruppe zurückzuführen. Die Salze haben diese Wirkung nur in sehr abgeschwächtem Grade.<sup>1</sup> Dagegen ist ihr antipyretisches Vermögen ausgesprochen, während die lokalen protoplasmaschädigenden Eigenschaften des Phenols gegenüber den Geweben des Menschen und der höheren Wirbeltiere bei ihr nur relativ schwach sind. Erst in größeren Gaben, in starker Lösung oder in Substanz aufgetragen, wirkt sie ätzend auf tierische Gewebe. In Wasser aufgeschlemmt oder auf die feucht gehaltene Epidermis pulverförmig aufgetragen bringt sie diese zur teilweisen Auflösung. Auf Wunden wirkt sie sekretionsbeschränkend. Weiterhin wirkt Salizylsäure auf die Gefäße ein, die sie peripher erweitert.<sup>2</sup> In größeren Mengen schädigt sie auch das Herz. Beim Frosch bringen 1,5 bis 1,8 g pro Kilo das Herz zum Stillstand. Beim Hund und Kaninchen sind hierzu 1,3 g pro Kilo intravenös und 1,5 g peroral notwendig.<sup>3</sup> Beim Kaninchen hat man Herzstillstand beobachtet, wenn die Konzentration des Natronsalizylat im Blut 0,13 % beträgt, beim Frosch, wenn sie 0,4 % ausmacht.<sup>4</sup>

Die relative Ungiftigkeit der Salizylsäure hat ihre Anwendung in der Therapie ermöglicht. Sie wird hauptsächlich als Antipyretikum und Antineuralgikum gebraucht. Nach beiden Richtungen hat sie sich sehr gut bewährt. Des weiteren wird sie gegen Gelenkrheumatismus verwendet, für welchen sie geradezu ein Spezifikum darstellt. Dosis: 0,5 bis 1 g mehrmals täglich bis zu 6 g insgesamt. Auch äußerlich wird

1) C. Binz, Zur Salizylsäure- und Chininwirkung, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 7, 280 (1877).

2) W. Wiechowski, Über den Einfluß der Analgetica auf die intracraniale Blutzirkulation, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 48, 398 (1902).

3) Lyman, Toxikol. Studien über die Wirkung des salizylsauren Natrons, Inaug.-Diss. Erlangen, 1876. — Bochefontaine und Blanchier, Comp. rend. de l'Acad. (1878) 85, 574 und 87, 658. — Oltramare, Thèse de Lyon, 1879. — Bochefontaine und Charbert, Comp. rend. de la Soc. de Biol. (1884), 414.

4) C. Friedmann, Die quantitative Bestimmung der Salizylsäure im Blute und deren Wirkungen auf das Herz, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 80, 235 (1917).

sie als Antirheumatikum gebraucht und wegen ihrer epidermisauflösenden Eigenschaften als Mittel zur Vertreibung von Hühneraugen, wie auch wegen ihrer sekretionsbeschränkenden Wirkung als Mittel gegen Fußschweiß. Antiseptische Eigenschaften hat sie nur im freien Zustande.

Die Salizylsäure zeigt gegenüber dem Menschen in therapeutischen Dosen gewisse Nachteile. Bei längerem Gebrauch größerer Dosen verursacht sie infolge ihrer lokalen Reizwirkungen Magenbeschwerden, Übelkeit und Erbrechen, im weiteren Blutungen in verschiedenen Schleimhäuten und Blutüberfüllungen in Organen. Solche im Gehörorgan lösen Ohrensausen aus. Auch die Herztätigkeit beeinträchtigt sie bei längerem Gebrauch. Es sind Fälle bekannt, wo schon nach Gaben von 3 bis 6 g Natronsalizylat beim Erwachsenen und 0,7 g beim Kinde beschleunigten Puls, Herabsetzung des Blutdruckes, Dyspnoe, Kollaps und selbst Tod beobachtet wurden.<sup>1</sup>

Endlich reizt sie die Nierenepithelien und verursacht Albuminurie.

Durch Verschluß der Hydroxylgruppe mit einem Methylrest werden diese unerwünschten Wirkungen vermindert, doch wird dadurch die gesamte Wirksamkeit abgeschwächt. o-Anissäure,  $\text{C}_6\text{H}_4 \begin{smallmatrix} \text{O} \cdot \text{CH}_3 (1) \\ \text{COOH} (2) \end{smallmatrix}$ , steht sowohl in antiseptischer und toxischer, wie antipyretischer Hinsicht hinter der Salizylsäure beträchtlich zurück. Die m- und p-Anissäure ist so gut wie wirkungslos.

Nicht wesentlich weniger antipyretisch und antineuralgisch als Salizylsäure wirkt deren Essigsäureester, die Acetylsalizylsäure,  $\text{C}_6\text{H}_4 \begin{smallmatrix} \text{O} \cdot \text{OC} \cdot \text{CH}_3 \\ \text{COOH} \end{smallmatrix}$ . Wie wir gesehen haben, werden Acetylgruppen im Organismus abgespalten und die Salizylsäure regeneriert.

Die Acetylsalizylsäure zeigt die unerwünschten Nebenwirkungen der Salizylsäure in geringerem Grade als die nicht substituierte Verbindung.

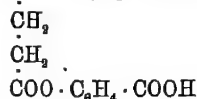
Sie ist unter der Bezeichnung Aspirin in die Therapie eingeführt worden. Sie stellt ein schätzenswertes Antipyretikum und treffliches Antineuralgikum dar. Dosis: 0,5 bis 1 g mehrmals täglich. Durch Alkalien wird sie in beide Komponenten gespalten. Die Spaltung erfolgt im alkalischen Darmsaft.

Leichter löslich in Wasser als Aspirin ist das Calciumsalz desselben, das als „Aspirin löslich“ im Handel ist. Aspirin darf wohl als dasjenige Salizylsäurepräparat bezeichnet werden, das die Nebenwirkungen der Salizylsäure (vor allem Nausea und Erbrechen) am wenigsten zeigt.

An Stelle des Essigsäurerestes lassen sich mit gleichem Erfolg andere Säurereste einführen.

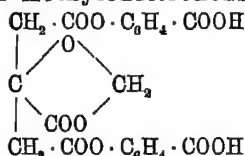
1) Goodhart, Brit. med. Journ. (1880) I, 129. — Abelin, Toxic effects of salicylic acid, Med. Times & Gazette (1877), 41.

Der Bernsteinsäureester der Salizylsäure,  $\text{COO} \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{COOH}$ , ist unter



dem Namen Diaspirin in den Handel gekommen. Dosis: 0,5 bis 1 g mehrmals täglich.

Als Novaspirin ist der Methylenzitroneensäureester der Salizylsäure,



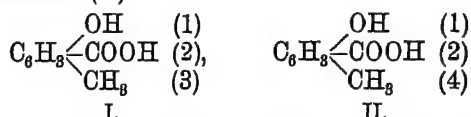
in den Handel gebracht worden. Es soll selbst von solchen Personen vertragen werden die gegen Aspirin empfindlich sind. Dosis: 1 g mehrmals täglich.

Unter dem Namen Diplosal ist der Salizylester der Salizylsäure,  $\text{HO} \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{CO} \cdot \text{O} \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{COOH}$ , in den Handel gekommen, also eine Verkuppelung zweier Salizylsäuremoleküle. Dosis: 0,5 bis 1 g mehrmals täglich.

Durch den Eintritt einer Alkylgruppe in den Kern der Salizylsäure wird die Wirksamkeit der letzteren erhöht. o-Oxytoluylsäure (o-

Kresotinsäure, o-Homosalizylsäure),  $\text{C}_6\text{H}_3 \begin{array}{l} \text{OH} \quad (1) \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{COOH} \quad (2) \\ \text{CH}_3 \quad (6) \end{array}$  ist wirksamer

als Salizylsäure. Sie schädigt auch den Herzmuskel stärker.<sup>1</sup> Es entspricht das dem Verhalten des Kresols gegenüber dem Phenol. Wegen der schädigenden Wirkung auf das Herz läßt sie sich in der Therapie nicht verwenden. Die beiden anderen Kresotinsäuren, die m- (I) und die p-Kresotinsäure (II)



m- und p-Homosalizylsäure), stehen der Salizylsäure bedeutend nach.

Eine Auflösung von o-kresotinsäurem Kalium und m-Kresol in einer Natronseife ist als Antiseptikum unter der Marke Metakalin im Handel.

Eine in der Methylgruppe substituierte m-Kresotinsäure, die  $\beta$ -Oxynaphthyl-o-oxy-m-toluylsäure,  $\text{C}_6\text{H}_3 \begin{array}{l} \text{OH} \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{COOH} \\ \text{CH}_2 \cdot \text{O} \cdot \text{C}_{10}\text{H}_7 \end{array}$ , wird unter dem Namen Epicarin als antiparasitäres Mittel für die Haut vertrieben.

Unter den Thymotinsäuren,  $\text{C}_6\text{H}_2 \begin{array}{l} \text{C}_6\text{H}_7 \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{CH}_3 \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{OH} \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{COOH} \end{array}$ , ist die Orthoverbin-

dung wirksamer als die Paraverbindung. Erstere tötet in Mengen von 0,012 g, subkutan in neutraler Lösung appliziert, eine Maus von 15 g in

1) M. Charteris, Experimental research as to the physiological action of para-cresotic acid, Brit. med. Journ. (1891), 695.

wenigen Minuten unter heftigen Krämpfen, während die Paraverbindung erst nach mehreren Stunden unter allgemeinen Lähmungserscheinungen den Tod herbeiführt. Auch hier übertrifft also die Ortho- die Paraverbindung. Zu bemerken ist, daß o-Thymotinsäure der Salizylsäure an Wirksamkeit überlegen ist. Wir finden also hier ein ähnliches Verhalten wie bei der Kresotinsäure. Während, wie bemerkt, 12 mg Thymotinsäure in neutraler Lösung subkutan beigebracht eine Maus in wenigen Minuten unter heftigen Krämpfen töten, treten nach der Injektion der äquimolekularen Menge Salizylsäure (9 mg) erst nach zehn Minuten Krämpfe ein, und der Tod erfolgt erst nach zwei Stunden.<sup>1</sup>

Wie in der Reihe der Monoxysäuren finden wir in der der Polyoxybenzoësäuren eine Abnahme der Wirksamkeit gegenüber den entsprechenden Phenolen. Die Karbonsäure des Brenzkatechins, die Proto-

katechusäure, eine 3-4-Dioxybenzoësäure,  $C_6H_3$   $\begin{matrix} \text{OH} & (4) \\ \text{OH} & (3) \\ \text{COOH} & (1) \end{matrix}$ , ist in re-

lativ großen Dosen wirkungslos. Ein mittelgroßer Hund erträgt eine Zufuhr von 4 g innerhalb 24 Stunden ohne Schaden zu nehmen.<sup>2</sup> Dasselbe gilt für die Resorcyllsäure und die Hydrochinonkarbonsäure. Alle drei Dioxybenzoësäuren wirken weder antiseptisch noch antipyretisch.<sup>3</sup>

Die Karbonsäure des Pyrogallols, die Gallussäure, eine 3-, 4-,

5-Trioxybenzoësäure,  $C_6H_2$   $\begin{matrix} \text{OH} & (5) \\ \text{OH} & (4) \\ \text{OH} & (3) \\ \text{COOH} & (1) \end{matrix}$ , erzeugt keine Krämpfe und hat

keine antipyretischen, wohl aber antiseptische und daneben adstringierende Eigenschaften.<sup>4</sup> (Die adstringierende Wirkung ist eine Protoplasmawirkung, unterscheidet sich also im Prinzip nicht von der Ätzwirkung.) Auch ist sie ein weit geringeres Blutgift als Pyrogallol. Sie erzeugt in toxischen Dosen beim Frosch Herzschädigung und zentrale Lähmung, die peripherwärts fortschreitet. Beim Warmblüter verursacht sie erst in relativ größeren Dosen Kräfteverfall, ohne akute Symptome hervorzurufen. Außerdem veranlaßt sie Methämoglobinbildung und Schwarzfärbung der Organe. Die Gallussäure ist viel weniger giftig als die Salizylsäure. Die tödliche Dosis beträgt für die Ratte und das Meerschweinchen 3,5 g auf das Kilo subkutan, beim Frosch 2 g (pro Kilo). Stomachal sind beim Kaninchen sogar 5 g auf das Kilo wirkungslos. Vom Menschen werden 2 bis 4 g im Tag vertragen.

1) H. Hildebrandt, l. c. s. S. 195, Anm. 1.

2) E. Baumann und Herter, l. c. s. S. 200, Anm. 1. — C. Preusse, Über die Entstehung des Brenzkatechins im Tierkörper, Zeitschr. f. physiol. Chem. 2, 331 (1878).

3) P. Marfori, Ann. di chim. e farm., 1896, Nov.

4) J. Dekker, Ann. d. Chem. 344, 298 (1906).

Wie die Gallussäure verhält sich die Digallussäure, die Gerbsäure (Tannin) das Anhydrid zweier Moleküle Gallussäure,  $C_6H_2(OH)_8CO \cdot O \cdot OC \cdot C_6H_2(OH)_8$ . Auch sie hat antiseptische und adstringierende Eigenschaften. Ihre geringe Giftwirkung (auf das Zentralnervensystem und das Blut) würde sie zum innerlichen Gebrauch, z. B. als Darmdesinficiens geeignet machen, doch hat sie einen unangenehmen Geschmack und reizt die Schleimhäute ziemlich stark.

Durch Veresterung der Hydroxylgruppen läßt sich die Reizwirkung abschwächen und für den Magen ganz aufheben, da die Abspaltung der Säurereste erst im Dünndarm erfolgt. Geeignet für den Gebrauch als Darmantiseptikum und Darmadstringens ist der einfache und zweifache Essigsäureester der Gerbsäure (Mono- und Diacetyltannin). Er ist unter dem Namen Tannigen als Darmdesinficiens resp. -adstringens im Handel.

Dosis: 0,3 bis 1 g mehrmals täglich.

Die Triacetylverbindung und noch acetylreichere Derivate werden durch den Darmsaft nicht hinreichend verseift und zeigen darum zu geringe Wirksamkeit.

Anstatt mit Acetylgruppen hat man Tannin mit anderen Radikalen verbunden. So mit Eiweiß. Doch wird diese Verbindung schon im Magen zerlegt und zeigt vor dem freien Tannin keine Vorzüge. Durch mehrstündiges Erhitzen auf  $110^\circ$  resultieren Albumosen, die erst im Darm zerlegt werden. Eine solche Verbindung ist unter der Marke Tannalbin im Handel. Es enthält 50 % Tannin. Eine ähnliche Verbindung ist das Honthin. Andere Präparate dieser Art sind durch Verkettung mit Gelatine erhalten worden, so das Tannokol oder mit Kasein, die Tannokase.

Durch Verbindung mit Formaldehyd ist das Methylenditannin oder Tannoform erhalten worden  $CH_2 \begin{matrix} \diagup C_{14}H_9O_9 \\ \diagdown C_{14}H_9O_9 \end{matrix}$ .

Es eignet sich mehr für den äußeren Gebrauch.

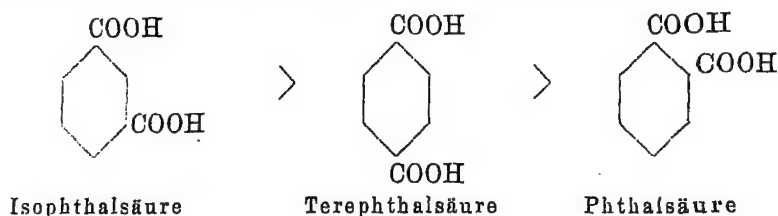
Tannin ist ferner mit Hexamethylentetramin (s. dieses) verbunden und so das Tannopin oder Tannon,  $(CH_2)_6N_4(C_{14}H_{10}O_9)_3$ , erhalten worden. Diese Verbindung spaltet nicht so viel Formaldehyd ab und hat somit kein so starkes antiseptisches Vermögen als das vorhergehende. Es wird nur in alkalischer Lösung zerlegt.

Tannal ist Aluminiumtannat:  $Al_3(OH)_4(C_{14}H_9O_9)_3 + 10 H_2O$ .

Zu bemerken ist, daß wenn an das Tanninmolekül ein Phenol mit verdecktem Hydroxyl (Guajakol, Eugenol, Anisol, Phenetol usw.) angegliedert wird, die adstringierende Wirkung derart gesteigert wird, daß daraus eine Ätzwirkung resultiert.<sup>1</sup>

1) H. Hildebrandt, Über das pharmakologische Verhalten von Oxybenzyltanninen, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 56, 410 (1907).

Treten mehrere Karboxyle in den aromatischen Kern ein, so hängt die Stärke des Einflusses von der gegenseitigen Stellung beider ab. Unter den Dikarbonsäuren, Phthalsäuren, vermindert sich die Wirksamkeit in der Reihe: Meta-, Para-, Orthophthalsäure.



Das Verhalten erinnert in gewisser Hinsicht an das der Xylole. Von der Phthalsäure erträgt ein Hund symptomlos 0,5 g pro Kilo innerhalb zweimal 24 Stunden.<sup>1</sup>

Wie sich die noch mehr Karboxylgruppen enthaltenden Säuren, die Tri-, Tetrakarbonsäuren und die Hexakarbonsäure (Mellithsäure) physiologisch verhalten, ist nicht näher untersucht.

Den gleichen Einfluß wie auf Benzol und seine einfachen Derivate hat die Einführung der Karboxylgruppe auf polyzyklische Ringsysteme. Naphthalin hat starke antiseptische und lähmende Eigenschaften. Naphthalinkarbonsäure,  $C_{10}H_7 \cdot COOH$ , ist so gut wie ungiftig. Ebenso stehen die Oxynaphthoesäuren dem Naphthol nach. Sie zeigen aber noch beide, sowohl die  $\alpha$ - wie die  $\beta$ -Verbindung, kräftige Wirkungen.<sup>2</sup> Die tödliche Dosis beträgt für die  $\alpha$ -Verbindung bei Kaninchen ca. 2 g auf das Körperkilo, während von Naphthol 0,7 g auf das Kilo tödlich wirken. Der Tod erfolgt unter Krämpfen. Die Tiere zeigen heftigen Durchfall infolge starker Reizwirkung auf den Darm. Die  $\beta$ -Säure wirkt etwas schwächer. Erst 3 g auf das Kilo verursachen Tod. Beim Hund bewirken 0,12 g pro Kilo Absinken der Körpertemperatur, Durchfall und Albuminurie, von denen sich die Tiere erholen. Auf die äußere Haut haben beide Säuren keine Reizwirkung.

Die Oxynaphthoesäuren zeigen ausgesprochene antiseptische Eigenschaften, und zwar übertreffen sie nach dieser Richtung die Salizylsäure. Im Gegensatz zu dieser wirkt auch das Natronsalz antiseptisch, wenn auch schwächer als die freie Säure. Ein quantitativer Unterschied besteht zwischen den beiden Isomeren nicht.

1) W. Juvalta, Ist der Benzolkern im Thierkörper zerstörbar? Zeitschr. f. physiol. Chem. 13, 26 (1899). — U. Mosso, Quantitative Untersuchungen über die Ausscheidung der Salizylsäure und der Umwandlungsprodukte des Benzylamins aus dem thierischen Organismus, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 26, 267 (1890).

2) Ellenberger und V. Hofmeister, Über die Oxynaphthoesäuren und ihre physiologischen Wirkungen, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 24, 261 (1888). — Siehe auch Lübbert, Fortschr. d. Med. 6, Nr. 22/23 (1888).

Für die Phenanthrenkarbonsäuren,  $C_{14}H_9 \cdot COOH$ , ist festgestellt, daß sie wie Phenanthrole krampferregend wirken.<sup>1</sup>

Der schwächende Einfluß der Karboxylierung ist noch bei zahlreichen anderen Verbindungen und komplizierten Ringsystemen beobachtet worden. Wir werden im Verlauf der Darlegungen öfters hierauf zurückzukommen haben.

Wird zwischen dem Benzolring und der Karboxylgruppe ein aliphatischer Rest eingeschaltet, so zeigen die dadurch entstehenden Produkte, wie Phenyllessigsäure,  $C_6H_5 \cdot CH_2 \cdot COOH$ , Phenylpropionsäure,  $C_6H_5 \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot COOH$ , Phenylbuttersäure,  $C_6H_5 \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot COOH$ , aliphatische Eigenschaften. Sie sind als phenylierte aliphatische Säuren aufzufassen.

Es mag bemerkt werden, daß unter den phenylierten Fettsäuren die antiseptische Kraft der freien Verbindungen mit steigendem Molekulargewicht zunimmt. Sie steigt in der Reihe: Phenyllessigsäure, Phenylpropionsäure, Phenylbuttersäure.<sup>2</sup>

Unter den ungesättigten einbasischen Phenylsäuren sei die Zimtsäure ( $\beta$ -Phenylakrylsäure) erwähnt,  $C_6H_5 \cdot CH = CH - COOH$ .

Es werden ihr im Organismus antibakterielle Eigenschaften zugeschrieben, speziell eine antituberkulöse Wirkung. Diese scheint jedoch nur indirekt zu erfolgen, indem sie eine Leukozytenvermehrung im Blute verursacht, welche dann sekundär durch Phagozytose antibakteriell wirkt. Von anderer Seite wird jedoch die Leukozytose bestritten. Trotz dieser nicht einwandfreien Basis erhält sich die Verwendung der Zimtsäure und daraus abgeleiteter Produkte zur Bekämpfung der Tuberkulose

Als Hetol ist das Natronsalz der Zimtsäure in den Handel gekommen. Es zeigt in vitro keinerlei bakterizide Wirkung.<sup>3</sup>

Hetokresol (Cinnamyl-m-kresol)<sup>4</sup> ist in Form von Streupulver zur örtlichen Behandlung der Urogenital- und Drüsentuberkulose resp. tuberkulöser Geschwüre empfohlen worden.

Cinnamylguajakolester (Styrakol) ist geschmacklos und soll Guajakol im Organismus abspalten. Es wird an Stelle von Guajakol empfohlen und soll außerdem die Vorteile der Zimtsäure haben.

Kumarsäure (Oxyzimtsäure),  $C_6H_4 \begin{smallmatrix} \text{OH} \\ \diagdown \\ \text{CH} = \text{CH} \cdot \text{COOH} \end{smallmatrix}$ , und Kaffeesäure (Dioxyzimtsäure,  $C_6H_3 \begin{smallmatrix} \text{OH} \\ \diagdown \\ \text{OH} \\ \diagdown \\ \text{CH} = \text{CH} \cdot \text{COOH} \end{smallmatrix}$ ), scheinen nicht

1) Bergell und Pschorr, l. c. S. 173, Anm. 3.

2) P. Laws, Note on the comparative antiseptic action of the phenylsubstituted fatty acids, Journ. of Physiol. 17, 360 (1895).

3) A. Rebsamen, Kritischer Beitrag zur Behandlung der Tuberkulose mit Zimtsäure (Hetol) nach Landerer, Inaug.-Diss., Lausanne (1902).

4) Niehues, Die Behandlung der chirurgischen Tuberkulose mit Zimtsäure (Hetol), Münch. med. Wochenschr. (1900), Nr. 42, 1472.

näher untersucht worden zu sein. Desgleichen nicht Phenylkrotonsäure,  $C_6H_5 \cdot CH = CH \cdot CH_2 \cdot COOH$ .

Kumarin, das Anhydrid der o-Kumarsäure,  $C_6H_4 \begin{smallmatrix} O - CO \\ | \\ CH = CH \end{smallmatrix}$ , erregt den Herzmuskel. Es wirkt narkotisch. Ein Fisch von 50 g Gewicht wird in einem Liter Wasser, dem 0,07 g Kumarin zugesetzt sind, in einer Viertelstunde völlig narkotisiert. In frisches Wasser versetzt, erholt er sich in kurzer Zeit. Wird mehr Kumarin zugemischt, so geht das Tier in 24 Stunden zugrunde.<sup>1</sup> Kumarin hat einen intensiven, angenehmen Geruch. Es ist der Riechstoff des Waldmeisters.

Piperinsäure,  $C_6H_8 \begin{smallmatrix} O \\ \diagup \quad \diagdown \\ O \end{smallmatrix} \begin{smallmatrix} CH_2 \\ CH = CH \cdot CH = CH \cdot COOH \end{smallmatrix}$ , ein Spaltungsprodukt des Piperins, das eine säureamidartige Verbindung von Piperinsäure mit Piperidin (Piperylpiperidin) darstellt, lähmt beim Kaltblüter das Zentralnervensystem und das Herz, wogegen Piperonylsäure (3-, 4-Diooxymethylenbenzoësäure)  $C_6H_8 \begin{smallmatrix} O \\ \diagup \quad \diagdown \\ O \end{smallmatrix} \begin{smallmatrix} CH_2 \\ COOH \end{smallmatrix}$  wenigstens beim Menschen sich indifferent verhält.

$\beta$ -Oxynaphthyl-o-oxy-m-toluylsäure, ist unter dem Namen Epicarin in der dermatologischen Praxis als Antiparasitikum (bei Scabies) verwendet worden. Es ist ungiftig und stillt den Juckreiz.

Phenylpropioisäure,  $C_6H_5 \cdot C \equiv C \cdot COOH$ , scheint nicht näher untersucht worden zu sein.

### k) Sulfosäuren

Ähnlich wie der Eintritt eines Karboxyls setzt der einer Sulfo-Gruppe die Wirksamkeit eines aromatischen Kohlenwasserstoffes herab. Infolge des stärkeren negativierenden Charakters des Schwefelsäureradikales und der größeren Stabilität der Verbindungen ist die Abschwächung beträchtlicher, trotzdem die Wasserlöslichkeit größer ist.

Benzolsulfosäure,  $C_6H_5 \cdot SO_3H$ , ist weit weniger wirksam als Benzol. Auch steht sie der Benzoësäure nach. Beim Meerschweinchen löst sie gesteigerte Reflexerregbarkeit, Temperaturabfall und Dyspnoe aus.<sup>1</sup>

Phenolsulfosäure,  $C_6H_4 \begin{smallmatrix} OH \\ \diagup \quad \diagdown \\ SO_3H \end{smallmatrix}$ , zeigt keine giftigen Eigenschaften mehr. Intravenöse Injektion von 5 bis 10 g phenolsulfosaurem Natrium macht bei Hunden keine Vergiftung und 30 g derselben Substanz an Menschen

1) R. Geinitz, l. c. s. S. 73, Anm. 5.

2) A. Babel, Toxicologie des amines aromatiques, Rev. méd. de la Suisse rom 19, 395 (1899).



verabfolgt bewirken keine anderen Erscheinungen als Durchfall (Glaubersalzwirkung).<sup>1</sup>

Die Kresolsulfosäuren,  $C_6H_5 \begin{smallmatrix} OH \\ \diagup CH_3 \\ \diagdown SO_3H \end{smallmatrix}$ , haben geringeres antiseptisches Vermögen als die Kresole.<sup>2</sup>

Ebenso steht Naphthalinsulfosäure,  $C_{10}H_7 \cdot SO_3H$ , hinter dem Naphthalin zurück, Naphtholsulfosäuren,  $C_{10}H_6 \begin{smallmatrix} OH \\ \diagup \\ \diagdown SO_3H \end{smallmatrix}$ , hinter dem Naphthol<sup>3</sup> und Phenanthrensulfosäure,  $C_{14}H_9 \cdot SO_3H$ , hinter dem Phenanthren.<sup>4</sup>

Diese Verbindungen besitzen alle noch die physiologischen Eigenschaften der Stammkörper, aber in weit geringerem Maße.

Wir werden im Laufe der Darlegungen noch weitere Beispiele kennen lernen.

In der Therapie ist  $\beta$ -Naphthol- $\alpha$ -sulfosaures Kalium resp. Calcium unter dem Namen Asaprol (oder Abrastol) als Fiebermittel, speziell bei akutem Gelenkrheumatismus empfohlen worden.<sup>5</sup>

### 1) Ester

Wie bei den aliphatischen wird auch bei den aromatischen Säuren der hindernde Einfluß der Karboxylgruppe durch Verdeckung des freien Hydroxyls beseitigt. Die Ester haben wieder die physiologischen Eigenschaften der Stammkörper.

Benzoësäuremethylester,  $C_6H_5 \cdot COO \cdot CH_3$ , verhält sich in vielfacher Hinsicht wie Benzol. Nachgewiesen für ihn sind auch lokal anästhesierende Eigenschaften<sup>6</sup>, eine Wirkung, die dem Benzol nicht fremd ist.

Benzoësäureäthylester,  $C_6H_5 \cdot COO \cdot C_2H_5$ , verhält sich wie der Methylester.

Monobenzoësäureäthylenglykolester,  $C_6H_5 \cdot COO \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot OH$ , zeigt örtlich ziemlich stark reizende Eigenschaften. Er ist unter dem Namen Ristin als Krätzmittel zur äußerlichen Anwendung empfohlen worden.

Genauer untersucht sind die Salizylsäureester. Sie besitzen die Eigenschaften der Salizylsäure, insbesondere die antirheumatischen und

1) Rabuteau, Compt. rend. de la Soc. de Biol. (1882), 226; s. auch Stolnikow, l. c. s. S. 182, Anm. 3.

2) F. Löffler, Zur Therapie der Diphtherie, Deutsch. med. Wochenschr. (1891), Nr. 10.

3) R. Heintz und A. Liebrecht, Alumnol, ein neues Adstringens und Antisepticum, Berl. klin. Wochenschr. (1892), 1158.

4) Bergell und Pschorr, l. c. s. S. 173, Anm. 3.

5) Dujardin-Beaumetz und Stackler, Bullet. de Thérap. (1893), Juli bis September.

6) Einhorn und Heinz, Münch. med. Wochenschr. (1898), 1553.

antineuralgischen<sup>1</sup>, doch haften ihnen vielfach Eigenschaften an, die ihren Gebrauch in der Therapie, namentlich intern, verunmöglichen.

Salizylsäuremethylester,  $\text{C}_6\text{H}_4\text{<}\begin{smallmatrix} \text{OH} \\ \text{COO} \end{smallmatrix} \cdot \text{CH}_3$ , reizt sehr stark die Magenschleimhaut und kann darum peroral nur in sehr kleinen Dosen verabreicht werden. Er wird in der Therapie in dieser Applikationsweise nicht mehr verwendet. Dagegen wird er äußerlich als Antirheumatikum gebraucht, doch steht seinem Gebrauch sein penetranter, unangenehmer Geruch hindernd im Wege. Er stellt den Hauptbestandteil des in vielen Ländern zur äußerlichen Verwendung bei Gelenkrheumatismus so beliebten Wintergrün- oder Gaultheriaöls dar.

Salizylsäureäthylester,  $\text{C}_6\text{H}_4\text{<}\begin{smallmatrix} \text{OH} \\ \text{COO} \end{smallmatrix} \cdot \text{C}_2\text{H}_5$ , reizt lokal weniger stark als der Methylester und ist auch weniger toxisch.<sup>2</sup> Er wird in der Menge von 1,5 g peroral vom Menschen ohne irgendwelche Beschwerden vertragen, desgleichen Salizylsäureäthylenester,  $\text{CH}_2\text{·OOC·C}_6\text{H}_4\text{·OH}$

$\text{CH}_2\text{·OOC·C}_6\text{H}_4\text{·OH}$ ,  
in Dosen von 2,5 g, sowie Monosalizylsäureglyzerinester, Tri-  
 $\text{CH}_2\text{OOC·C}_6\text{H}_4\text{·OH}$

salizylsäureglyzerinester,  $\text{CH OOC·C}_6\text{H}_4\text{·OH}$  und Salizylsäure-  
 $\text{CH}_2\text{OOC·C}_6\text{H}_4\text{·OH}$

dichlorhydrinester,  $\text{CH}_2\text{·Cl}$

$\text{CH OOC·C}_6\text{H}_4\text{·OH}$ , in Dosen von 2 g.  
 $\text{CH}_2\text{·Cl}$

Monosalizylsäureglyzerinester ist unter dem Namen Glykosal als intern zu gebrauchendes Mittel in den Handel gekommen.<sup>3</sup> Er wird erst im Darm in seine beiden Komponenten gespalten, hat aber keine Vorzüge gegenüber der freien Salizylsäure.

Salizylsäureamylester,  $\text{C}_6\text{H}_4\text{<}\begin{smallmatrix} \text{OH} \\ \text{COO} \end{smallmatrix} \cdot \text{C}_5\text{H}_{11}$ , reiht sich dem Methyl- und Äthylester in seiner Wirkung an, hat keinen so üblen Geruch, aber eignet sich zur äußerlichen Anwendung nicht so gut wie jener, weil er von der Haut schlechter resorbiert wird.

Der Salizylsäuremethoxymethylester,  $\text{C}_6\text{H}_4\text{<}\begin{smallmatrix} \text{OH} \\ \text{COO} \end{smallmatrix} \cdot \text{CH}_2\text{·O·CH}_3$ , verhält sich ziemlich gleich wie der Methylester, zeichnet sich aber vor

1) H. Dreser, Pharmakologische Bemerkungen über einige Salizylsäureester, Therap. Monatsh. (1903), 131.

2) St. Bondzinski, Über das Verhalten einiger Salizylsäureester im Organismus, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharm. 36, 88 (1897).

3) H. Ratz, Über Salizylsäureglyzerinester (Glykosal), Therap. Monatsh. (1903), 456.

ihm dadurch aus, daß er den unangenehmen Geruch desselben nicht hat, dagegen reizt er unter Umständen die Haut sehr stark. Er ist unbeständig und zerfällt in Gegenwart von Wasser leicht unter Abgabe von Formaldehyd. Er ist unter dem Namen Mesotan im Handel.<sup>1</sup> Bei Gelenk- und Muskelrheumatismus ist er als extern anzuwendendes Mittel empfohlen worden. Er bewirkt mitunter Dermatitis.

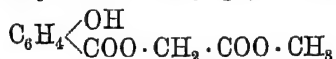
Salizylsäureäthylenglykolester,  $C_6H_4 \begin{smallmatrix} \text{OH} \\ \diagup \\ \text{COO} \end{smallmatrix} \cdot CH_2 \cdot CH_2OH$ , verhält sich gleich.

Er ist unter dem Namen Spirosal im Handel. Er wird zur äußerlichen Behandlung rheumatischer Affektionen verwendet.<sup>2</sup>

Als Ulmaren<sup>3</sup> ist ein Gemisch verschiedener Salizylsäureester aliphatischer Alkohole im Handel.

Salizylsäureacetylmethylester,  $C_6H_4 \begin{smallmatrix} \text{OH} \\ \diagup \\ \text{COO} \end{smallmatrix} \cdot CH_3 \cdot CO \cdot CH_3$ , wird wie der Methoxymethylester sehr leicht verseift und bietet darum keine Vorzüge gegenüber der freien Salizylsäure. Er ist unter der Marke Salacetol im Handel.

Salizylsäuremethyl- und äthylglykolsäureester,



(bzw.  $C_2H_5$ ) sind unter dem Namen Salen als extern anzuwendende Antirheumatica im Handel.

Salizylsäurephenylester,  $OH \cdot C_6H_4 \begin{smallmatrix} \text{OH} \\ \diagup \\ \text{COO} \end{smallmatrix} \cdot C_6H_5$ , ist unter dem Namen Salol eine Zeitlang im Gebrauch gewesen sowohl als Darmdesinficiens, wie als antipyretisches und antineuralgisches Mittel. Erstere Wirkung verdankt es seiner Spaltung im Dünndarm in seine beiden Komponenten. In großen Gaben ist er wegen seines hohen Gehaltes an Phenol nicht ungefährlich. Salol als solches steht in seinem antiseptischen Vermögen bedeutend hinter Phenol und Salizylsäure zurück. Seine antiseptische Wirkung tritt erst dann ein, wenn es in seine Komponenten gespalten wird. Dosis: 0,5 bis 1 g mehrmals täglich.

Salizylsäure- $\beta$ -naphthylester,  $C_6H_4 \begin{smallmatrix} \text{OH} \\ \diagup \\ \text{COO} \end{smallmatrix} \cdot C_{10}H_7$ , ist zu demselben Zweck wie Salol zur Verwendung empfohlen worden. Er wird in mehreren Grammen im Tag vom erwachsenen Menschen ertragen, doch hat er gegenüber anderen Salizylpräparaten keine Vorzüge. Er ist unter dem Namen Betol im Handel. In Wasser ist er schwerer löslich

1) H. Röder, Mesotan, ein äußerlich anzuwendendes Salizylpräparat, Münch. med. Wochenschr. (1902), 2077.

2) E. Gardemin, Über Spirosal, Deutsch. med. Wochenschr. 1907, Nr. 49, 2046.

3) Bardet et Chevalier, L'ulmarène, Bullet. de Thérapeut. (1902), 929.

als Salol. Er wird im Dünndarm in seine beiden Komponenten Salizylsäure und  $\beta$ -Naphthol zerlegt.

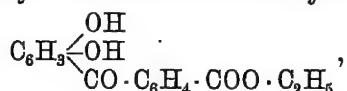
Außer den genannten sind eine ganze Reihe von Phenolkörpern mit Salizylsäure verbunden worden, so Kresol, Thymol, Resorcin, Guajakol, Nitrophenol, Gallussäure. Ebenso hat man an Stelle der Salizylsäure die indifferente Anissäure verwendet und mit Phenol, Guajakol, Kresol usw. verkettet, weiterhin auch Homosalizylsäure. Alle diese Verbindungen werden in gleicher Weise wie Salol im Dünndarm zerlegt und bieten keine Vorzüge gegenüber diesem. Die eine Verbindung mag einen weniger starken Geschmack oder größere Löslichkeit als die andere haben und kann darum etwas stärker und rascher wirken, ein wesentlicher Unterschied besteht aber nicht.

Acetylsalizylsäuremethylester,  $C_6H_4 \begin{smallmatrix} \diagup O \cdot OC \cdot CH_3 \\ \diagdown COO \cdot CH_3 \end{smallmatrix}$ , wird durch verdünnte Säuren nicht zerlegt und passiert unzersetzt den Magen. Er wird von Individuen mit schwachem Magen leichter ertragen als Salizylate. Er ist unter der Marke Methylrhodin im Handel.

Benzoylsalizylsäuremethylester,  $C_6H_4 \begin{smallmatrix} \diagup O \cdot OC \cdot C_6H_5 \\ \diagdown COO \cdot CH_3 \end{smallmatrix}$ , ist im Handel unter dem Namen Benzosalin. Er vereinigt die Wirkungen der Salizyl- und der Benzoësäure.<sup>1</sup> Die Spaltung erfolgt im Darm.

Er ist als Antirheumatikum und Antineuralgikum empfohlen worden. Dosis: 0,5 bis 1 g mehrmals täglich. Er besitzt keine besonderen Vorzüge vor anderen Salizylsäurederivaten.

2-4-Dioxybenzoyl-o-benzoësäureäthylester,



hat beruhigende Eigenschaften. Er ist unter der Marke Resaldol als Antidiarrhoikum in den Handel gekommen, da er namentlich auf die Peristaltik des Darmes beruhigend wirken soll.

Dibromdihydrozimtsäureborneolester,

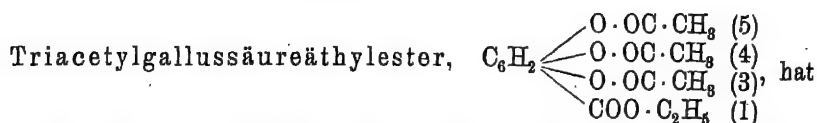


hat sedative Wirkung.

Er ist unter der Marke Adamon als Beruhigungsmittel in den Arzneischatz eingeführt worden. Dosen: 0,5 g mehrmals täglich. Seine beruhigende Wirkung beruht hauptsächlich auf dem Brom- und Borneolgehalt.

Zimtsäureharnstoffphenylester (Cynnamoyl-p-oxyphenylharnstoff),  $C_6H_5 \cdot CH = CH \cdot CO \cdot O \cdot C_6H_4 \cdot NH \cdot CO \cdot NH_2$ , zeigt leichte antizymotische und antipyretische Eigenschaften. Er ist unter dem Namen Elbon als mildes Antipyretikum und Antizymotikum besonders bei Erkrankungen der Luftwege in den Handel gekommen.

1) K. v. Bülzingslöwen und P. Bergell, Über den therapeutischen Wert eines Esters der benzoylierten Salizylsäure (Benzosalin), Medizin. Klinik (1906), Nr. 6.



adstringierende und antiseptische Eigenschaften. Er ist unter dem Namen Etelen im Handel. Dosis: 0,5 bis 1 g mehrmals täglich.

### m) Säureamide

In der aliphatischen Reihe hebt der Ersatz des Karboxylhydroxyls durch eine Aminogruppe die störende Wirkung des Karboxyls auf die physiologischen Eigenschaften des Stammkörpers auf. Die gleiche Beeinflussung ist auch in der Reihe der aromatischen Karboxylverbindungen zu beobachten. Doch zeigt sich hier eine interessante Erscheinung. Es werden nicht die für die aromatischen Verbindungen charakteristischen Eigenschaften, die krampf- und antithermischen Wirkungen, gefördert, sondern das beim Benzol nur schwach entwickelte narkotische Vermögen. Aromatische Säureamide verhalten sich also pharmakodynamisch wie aliphatische.

Benzamid,  $C_6H_5 \cdot CO \cdot NH_2$ , wirkt sowohl beim Warm- wie beim Kaltblüter ausgesprochen narkotisch.<sup>1</sup> Bei Säugetieren (Hunden, Katzen, Meerschweinchen, Kaninchen) und Vögeln (Tauben) verursacht die Zufuhr von 1 g auf das Körperkilo festen Schlaf mit allen Merkmalen der durch aliphatische Körper hervorgerufenen Narkose (Abnahme der Reflexfähigkeit, der Herzaktion, Sinken des Blutdruckes). Beim Frosch genügen 0,04 bis 0,08 g auf 100 g Tier in den Rückenlymphsack, um vollkommene zentrale Lähmung mit Verlangsamung der Herzaktion herbeizuführen. Der Mensch kann täglich 5 g ohne schädliche Wirkung einnehmen.

Dem Benzamid gleich verhalten sich im allgemeinen alle aromatischen Säureamide, soweit sie eben nicht unlöslich oder aber leicht zersetzlich sind. Geprüft mit positivem Ergebnis wurden bisher Salizyl-

amid,  $C_6H_4 \begin{smallmatrix} OH \\ \diagup \\ CO \cdot NH_2 \end{smallmatrix}$ , Acetylsalizylamid,  $C_6H_4 \begin{smallmatrix} O \cdot OC \cdot CH_3 \\ \diagup \\ CO \cdot NH_2 \end{smallmatrix}$ , Chloralbenzamid, p-Toluylsäureamid,  $C_6H_4 \begin{smallmatrix} CH_3 \\ \diagup \\ CO \cdot NH_2 \end{smallmatrix}$ , Tetramethylbenzö-

säureamid,  $C_6H \begin{smallmatrix} CH_3 \\ \diagup \\ CH_3 \\ \diagup \\ CH_3 \\ \diagup \\ CH_3 \\ \diagup \\ COO \cdot NH_2 \end{smallmatrix}$ , Anissäureamid,  $C_6H_4 \begin{smallmatrix} OCH_3 \\ \diagup \\ CO \cdot NH_2 \end{smallmatrix}$ ,

1) W. Gibbs und E. Reichert, l. c. s. S. 73, Anm. 5. — Diehl, Vergleichende Experimentaluntersuchungen über die Stärke der narkotischen Wirkung einiger Sulfone, Säureamide und Glycerinderivate, Inaug.-Diss., Marburg (1894). — E. Nebelthau, l. c. s. S. 124, Anm. 4.

Äthoxysalizylsäureamid,  $C_6H_4 \begin{smallmatrix} O \cdot C_2H_5 \\ \diagdown \\ CO \cdot NH_2 \end{smallmatrix}$ , Methoxynaphthoësäureamid,  $C_{10}H_6 \begin{smallmatrix} O \cdot CH_3 \\ \diagdown \\ CO \cdot NH_2 \end{smallmatrix}$ , Phenyllessigsäureamid ( $\alpha$ -Toluylsäureamid),  $C_6H_5 \cdot CH_2 \cdot CO \cdot NH_2$ , Zimtsäureamid,  $C_6H_5 \cdot CH = CH \cdot CO \cdot NH_2$ , Hippursäureamid,  $C_6H_5 \cdot CO \cdot NH \cdot CH_2 \cdot CO \cdot NH_2$ .

Alle diese Verbindungen wirken ungefähr gleich stark wie Benzamid, mit Ausnahme des Hippursäureamids, welches in seiner Wirksamkeit den anderen bedeutend nachsteht. Es weicht chemisch von den anderen Verbindungen prinzipiell dadurch ab, daß die Kohlenstoffkette durch einen Ammoniakrest unterbrochen ist. Es ist also nicht ohne weiteres mit den anderen zu vergleichen. Von dieser Ausnahme abgesehen hat die Konstitution des Säurekomponenten keinen wesentlichen Einfluß auf die narkotische Kraft der Amide, insbesondere hat sich irgendeine Abhängigkeit der Wirkungsstärke von der Angliederung von Methyl- oder Äthylgruppen an den Benzolring nicht gezeigt. Freilich ist zu bemerken, daß genauere quantitative Vergleiche noch ausstehen.

Als besonders interessant ist der Umstand hervorzuheben, daß die Verbindungen keine Ammoniakwirkung erkennen lassen. Sie verhalten sich also wie höhere aliphatische Säureamide, in denen, wie wir gesehen haben, die Wirkung der Kohlenstoffkette die des Ammoniakrestes übertrifft.

Merklich anders gestaltet sich das Bild, wenn das eine oder beide Wasserstoffatome des Ammoniakrestes durch Methyl oder Äthyl ersetzt werden. Wie bei den aliphatischen Amiden wird dann der narkotische Effekt durch die hervortretende Ammoniakwirkung verdeckt oder ganz aufgehoben. Die Produkte kommen pharmakodynamisch den Aminen nahe, als welche sie auch chemisch aufgefaßt werden können. Sie erzeugen, wie die alkylierten aliphatischen Amine, Aufregung, Krämpfe und gesteigerte Reflexerregbarkeit. Geprüft worden sind bisher: Methylbenzamid,  $C_6H_5 \cdot CO \cdot NH \cdot CH_3$ , Äthylbenzamid,  $C_6H_5 \cdot CO \cdot NH \cdot C_2H_5$ , Dimethylbenzamid,  $C_6H_5 \cdot CO \cdot N(CH_3)_2$ , Diäthylbenzamid,  $C_6H_5 \cdot CO \cdot N(C_2H_5)_2$ , Dimethylsalizylamid,  $C_6H_4 \begin{smallmatrix} CO \cdot N(CH_3)_2 \\ \diagdown \\ OH \end{smallmatrix}$ , Äthylsalizylamid,  $C_6H_4 \begin{smallmatrix} OH \\ \diagdown \\ CO \cdot NH \cdot C_2H_5 \end{smallmatrix}$ , Diäthylsalizylamid<sup>1</sup>,  $C_6H_4 \begin{smallmatrix} OH \\ \diagdown \\ CO \cdot N(C_2H_5)_2 \end{smallmatrix}$ , Diäthylzimtsäureamid,  $C_6H_5 \cdot CH = CH \cdot CO \cdot N(C_2H_5)_2$ , Unterschiede in der Wirkungsweise der verschiedenen Verbindungen sind nicht festgestellt worden.

Bei der Besprechung der aliphatischen Säureamide haben wir gesehen, daß wie Säureamide sich auch Harnstoffderivate verhalten. Aromatische Säureamide sind wenig untersucht. Eine einzige Angabe

1) P. Harras, l. c. S. 124, Anm. 2.

der Literatur<sup>1</sup> über Benzoylharnstoff,  $\text{C}_6\text{H}_5\cdot\text{CO}\cdot\text{NH}\cdot\text{CO}\cdot\text{NH}_2$ , besagt daß derselbe beim Kaninchen wirkungslos sei.

Im Gegensatz zu den Amiden zeigen Imide Ammoniakwirkung. Dibenzimid,  $(\text{C}_6\text{H}_5\cdot\text{CO})_2\text{NH}$ , erzeugt in Dosen von weniger als 1 g auf das Körperkilo Erbrechen, Unsicherheit der Bewegungen und Zittern.<sup>2</sup>

Phthalimid,  $\text{C}_6\text{H}_4\langle\begin{smallmatrix}\text{CO}\\\text{CO}\end{smallmatrix}\rangle\text{NH}$ , ist angeblich ungiftig.

Hydrobenzamid,  $(\text{C}_6\text{H}_5\cdot\text{CH})_3\text{N}_2$ , ist in ziemlich hohen Dosen ungiftig. Peroral sind beim Hund 0,7 g pro Kilo und beim Kaninchen bis 3 g pro Kilo im Tag ineffektiv.<sup>3</sup> Bei 5 g pro Kilo im Tag gehen Kaninchen innerhalb 24 Stunden ein. Bei der Sektion riecht das ganze Innere stark nach Benzaldehyd. Lokale Veränderungen an Organen sind nicht zu beobachten, das Blut erscheint unverändert.

Das isomere Amarin,  $\begin{matrix}\text{C}_6\text{H}_5\cdot\text{C}\cdot\text{NH} \\ \parallel \\ \text{C}_6\text{H}_5\cdot\text{C}\cdot\text{NH}\end{matrix}\rangle\text{CH}\cdot\text{C}_6\text{H}_5$ , ist ein starkes Krampf- und Protoplasmagift.<sup>4</sup> Beim Hund rufen schon 0,05 g pro Kilo im Laufe von einer halben bis zwei Stunden Aufregung, Unsicherheit des Ganges, Zittern, Atembeschleunigung, Krämpfe und Erbrechen hervor, von welchem Zustand die Tiere nach 24 Stunden sich wieder erholen. Kaninchen werden auf 0,1 g pro Kilo teilnahmslos und verlieren die Freßlust. Nach abermaliger Eingabe von 0,1 g am folgenden Tag gehen die Tiere ein.

Dasselbe Vergiftungsbild zeigt Methylamarin.

Benzylidendiformamid,  $\text{C}_6\text{H}_5\cdot\text{CH}(\text{NH}\cdot\text{CHO})_2$ , ist in Dosen von 1 g pro Kilo in zwei Portionen innerhalb 24 Stunden peroral zugeführt beim Hund ohne akute Wirkung.

Dasselbe gilt für Benzylidendiacetamid  $\text{C}_6\text{H}_5\cdot\text{CH}(\text{NH}\cdot\text{CO}\cdot\text{CH}_3)_2$ , in Dosen bis zu 0,5 g und für Benzylidendiureid,  $\text{C}_6\text{H}_5\cdot\text{CH}(\text{NH}\cdot\text{CO}\cdot\text{NH}_2)_2$ , in täglichen Dosen bis zu 1 g pro Kilo.

Lophin,  $\begin{matrix}\text{C}_6\text{H}_5\cdot\text{C}=\text{N} \\ | \\ \text{C}_6\text{H}_5\cdot\text{C}=\text{N}\end{matrix}\rangle\text{CH}\cdot\text{C}_6\text{H}_5$ , das sich bei der trockenen Destillation von Hydrobenzamid und Amarin bildet, ist in Dosen bis zu 0,3 g, pro Kilo ungiftig.<sup>1</sup>

Diäthyllophin (als Hydrojodid gereicht) verursacht beim Hund in Gaben von 0,03 g pro Kilo nach einer halben Stunde Erbrechen.

1) E. Nebelthau, l. c. S. 213, Anm. 1.

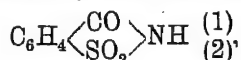
2) F. Köhne, Über das Verhalten einiger Säureimide im tierischen Organismus, Inaug.-Diss., Rostock (1894). — E. Nebelthau, s. Anm. 1.

3) K. Bülow, Über das Verhalten einiger Benzaldehydderivate im tierischen Organismus, Pflügers Arch. 57, 93 (1894).

4) Bacchetti, s. bei T. Husemann, Studien über Krampfgifte im weiteren Sinne, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 8, 116 (1878). — R. Friedmann, Inaug.-Diss., Berlin (1880).

Beim Kaninchen treten selbst nach 0,2 g pro Kilo keine akute Erscheinungen auf. 0,015 bis 0,03 g pro Kilo subkutan beigebracht sind beim Hund wirkungslos.<sup>1</sup>

o-Benzoësäuresulfimid, das Imid der o-Sulfobenzoësäure,



ist ungiftig. Ein Hund bekam in 10 Tagen 37 g ohne Änderung des Körpergewichts. Vom Menschen sind bis 5 g auf einmal ohne alle Folgen genommen worden.<sup>2</sup> Es hat außerordentlich stark süßende Eigenschaften und wird unter dem Namen Saccharin als Süßungsmittel benützt. Es hat auch schwach antiseptische Eigenschaften.

Die p-Verbindung ist weniger stark süßend und ebenso ungiftig.

### n) Chinone

Die Chinone verhalten sich pharmakodynamisch den Phenolen sehr ähnlich, denen sie auch chemisch nahestehen. Sie bewirken gesteigerte Reflexerregbarkeit und klonische Zuckungen, außerdem fibrilläre Muskelkontraktionen.<sup>3</sup> Ähnlich den Di- und Polyphenolen lösen sie die roten Blutkörperchen auf und schwärzen das lackfarben gemachte Blut. Als starke Oxydationsmittel wandeln sie den Blutfarbstoff in Methämoglobin um.<sup>4</sup> Gleich den Phenolen haben sie protoplasmaschädigende Eigenschaften und besitzen darum örtliche Reizwirkung auf die Gewebe, die Schleimhäute und die äußere Haut. Quantitativ stehen sie jedoch in dieser Hinsicht hinter den Phenolen zurück. Insbesondere haben sie nur geringe Nekrotisierungstendenz. Auch auf die Nierenepithelien wirken sie reizend. Verschiedene Chinonderivate werden ihres Reizeffektes wegen zur Behandlung von Hautkrankheiten verwendet. Innerlich genommen wirken sie durch Reizung der Darmschleimhaut abführend. Diverse als Abführmittel gebrauchte Drogen pflanzlicher Herkunft enthalten Chinonabkömmlinge als wirksame Agentien. Aus diesem Grunde ist die Darmwirkung der Chinone genauer untersucht worden.

Es sei erwähnt, daß man den in Pflanzen vorkommenden Chinonen eine Bedeutung zum Schutz gegen Insekten zugeschrieben hat.<sup>5</sup> Interessant

1) K. Bülow, s. S. 215, Anm. 3.

2) Adduco und Mosso, Zentralbl. f. d. med. Wissensch. (1887), 307. — E. Salkowski, Über das Verhalten des sogenannten Saccharin im Organismus, Virchows Arch. 105, 46 (1886).

3) O. Schulz, Untersuchungen über die Wirkung des Chinons und einiger Chinonderivate, Inaug.-Diss., Rostock (1892). — S. Cohn, Über das Verhalten des Chinons im tierischen Organismus, Inaug.-Diss., Königsberg (1893).

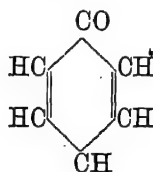
4) W. Heubner, l. c. s. S. 181, Anm. 2.

5) A. Brissemoret und R. Combes, Contribution à l'étude du rôle biologique des quinones, Compt. rend. de la Soc. de Biol. 65, 497 (1908).



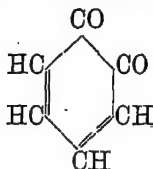
ist, daß eine fleischfressende Pflanze (die *Dionaea muscipola*) ein Oxy-naphthochinon enthält.

p-Chinon (p-Benzochinon),



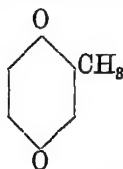
wirkt sehr heftig auf den Verdauungstraktus ein. Als Abführmittel ist es nicht zu gebrauchen, weil es die Schleimhaut lädiert.

o-Chinon,

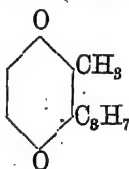


dürfte sich gleich verhalten.

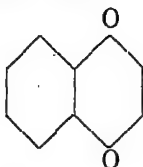
Wie p-Chinon verhalten sich Toluchinon,



und das zweifach alkylierte Derivat, das Thymochinon<sup>1</sup>,



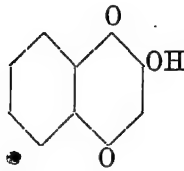
desgleichen das  $\alpha$ -Naphthochinon<sup>1</sup>,



Treten Hydroxylgruppen in das Molekül ein, so mildert sich die Reizwirkung. Das in verschiedenen Juglansarten (Walnuß) vorkommende Juglon ist ein Oxynaphthochinon<sup>2</sup>,

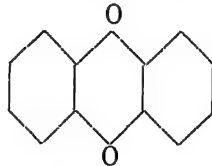
1) A. Brissemoret, Sur les fonctions chimiques derméréthistiques, Compt. rend. de la Soc. de Biol. 60, 175 (1906).

2) A. Brissemoret et R. Combes, Les quinones chez les êtres vivants, Compt. rend. de la Soc. de Biol. (1905), 483.



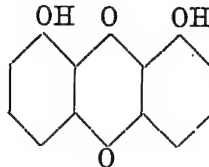
Es reizt die Haut und schwärzt sie.<sup>1</sup>

Wie Naphthochinon wirkt das Anthrachinon



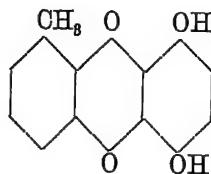
Auch hier wird die Wirksamkeit durch den Eintritt von Hydroxylgruppen abgeschwächt.

1-, 8-Dioxyanthrachinon,



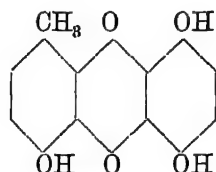
ist unter dem Namen Istizin als Abführmittel in den Arzneischatz aufgenommen worden. Dosis: 0,3 bis 0,5 g.

Oxyanthrachinone sind die wirksamen Bestandteile vieler Rumex- und Rheumarten, der Aloë, Cascara sagrada, Frangula, Senna, welche sie teils in freiem Zustande, teils in einer Form enthalten, aus der sie im Verdauungskanal durch Hydrolyse freigemacht werden. Unter diesen Verbindungen seien erwähnt die Chrysophansäure, ein Dioxymethylantrachinon,



und die in vielen der genannten Pflanzenarten vorkommenden, als Emodyne bezeichneten Polyoxymethylantrachinone, von denen das best untersuchte das des chinesischen Rhabarbers, ein Trioxymethylantrachinon,

1) A. Brissemoret et R. Combes, Sur le juglon, *Compt. rend. de l'Acad. des Sciences* 141, 838 (1905).



darstellt.<sup>1</sup> Chrysophansäure und Emodine sind milde Abführmittel.

Oxymethylantrachinone lassen sich durch Hydrolyse aus Aloin, Chrysophan und der Cathartinsäure abspalten, die Verbindungen glykosidischer Natur sind.

Die systematische Durchprüfung einer Reihe synthetisch dargestellter Oxyanthrachinone am Tier läßt bei einigen eine starke abführende Wirkung erkennen, während anderen unter den eingehaltenen Bedingungen eine solche abgeht.<sup>2</sup> Versuche an der Katze haben für die nachstehend tabellarisch zusammengestellten Substanzen folgende Werte ergeben.

Als wirksam haben sich erwiesen:

	in Dosen von
1-, 3-Dioxyanthrachinon, Xanthopurpurin . . . . .	0,6 g
Methyldioxyanthrachinon, Chrysophansäure . . . . .	0,5 „
1-, 2-, 3-Trioxyanthrachinon, Anthragallol . . . . .	1,0 „
1-, 2-, 4-Trioxyanthrachinon, Purpurin . . . . .	2,0 „
1-, 2-, 6-Trioxyanthrachinon, Flavopurpurin . . . . .	0,2 „
1-, 2-, 7-Trioxyanthrachinon, Anthrapurpurin . . . . .	0,1 „
Trioxymethylanthrachinon, Emodin . . . . .	0,2 „
1-, 2-, 3-, 4-Tetraoxyanthrachinon, Alizarinbordeaux . . . . .	1,0 „

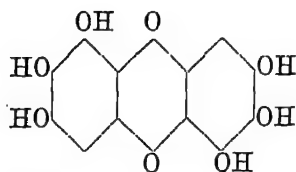
Als unwirksam haben sich erwiesen:

1-, 2-Dioxyanthrachinon, Alizarin . . . . .	0,5 „
1-, 2-Dioxyanthrachinolinchinon, Alizarinblau . . . . .	1,0 „
1-, 4-Dioxyanthrachinon, Chinizarin . . . . .	1,0 „
Dioxymethylanthrachinon, Methylchinizarin . . . . .	1,0 „
Pentaoxyanthrachinon, Cyanin . . . . .	1,0 „
Hexaoxyanthrachinon . . . . .	1,0 „

Sonach sind es wesentlich die Trioxyanthrachinone, denen eine abführende Wirkung zukommt. Die mehr als vier Hydroxyle enthaltenden Anthrachinone sind unwirksam, während unter den Dioxyverbindungen nur die Chrysophansäure und das Xanthopurpurin Wirksamkeit hat. Zu den an der Katze erhobenen Befunden ist aber zu bemerken, daß sie auf den Menschen nicht ohne weiteres übertragbar sind, da bei ihm beispielsweise Hexaoxyanthrachinon (Rufigallussäure),

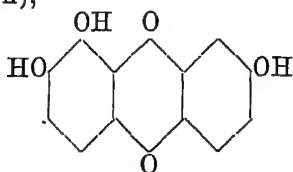
1) O. Hesse, Über Rhabarberstoffe und damit verwandte Körper, Liebigs Annal. 309, 32 (1899).

2) H. Vieth, Über ein synthetisch gewonnenes Abführmittel („Purgatin“), Münch. med. Wochenschr. (1901), 1381.

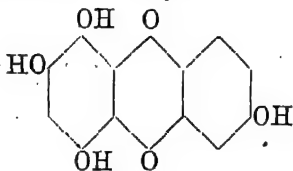


abführend wirkt. Eine erneute ausgedehnte systematische Durchprüfung dürfte am Platze sein. Erwähnenswert ist, daß die Methylgruppe keinen merklichen Einfluß auf die Wirkung zu besitzen scheint.

Von den angeführten synthetischen Polyoxyanthrachinonen ließ sich wegen immer noch zu starker Reizwirkung keines in der Therapie verwenden. Dagegen ist man in der Reihe des Anthrapurpurin (1-, 2-, 7-Trioxyanthrachinon),



und Flavopurpurin (1-, 2-, 6-Trioxyanthrachinon),



durch Verschließung der Hydroxyle zu brauchbaren Mitteln gelangt.

Durch den Eintritt einer Sulfogruppe (Anthrapurpurinsulfosäure) wird die abführende Wirkung außerordentlich stark abgeschwächt. Ebenso sind die Methyl- und Benzyläther so gut wie unwirksam. Dagegen ist man zu brauchbaren Mitteln durch Acylierung gekommen. Die Ester der Äthylkohlensäure (Anthrapurpurindiäthylkarbonat) wie der Essigsäure (Anthrapurpurindiacetat) erwiesen sich auch bei Menschen als gut wirksame, von Nebenerscheinungen freie Abführmittel.

Anthrapurpurindiacetat hat unter dem Namen Purgatin<sup>1</sup> Eingang in die therapeutische Praxis gefunden. Dosis: 1 bis 2 g. Es ist ein mildes Abführmittel. Es bedingt Rotfärbung des Harns.

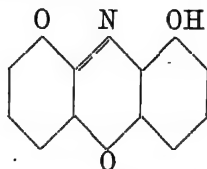
Gleiche Verhältnisse wie bei Anthrapurpurin finden sich bei dem Hexaoxyanthrachinon, der Rufigallussäure. Wegen zu starker Nebenwirkungen ist sie als solche nicht verwendbar. Wird ein Hydroxyl acetyliert und die fünf anderen methyliert, so erhält man ein Produkt, das immer noch infolge seiner üblen Nebenwirkungen unbrauchbar ist. Diacetylrufigallussäure wirkt zu heftig und desgleichen der Tetra-

1) K. v. Hößlin, Über ein neues Abführmittel „Purgatin“, Münch. med. Wochenschrift (1902), Nr. 32, 1337. — A. Kachel, Über die Anwendung des „Purgatin“ als Abführmittel bei Wöchnerinnen, Therap. Monatsh. (1903), Aug.

methyläther, während der Diacetyltetramethyläther zu schwach wirkt. Und vollständige Verschließung aller Hydroxyle durch Alkyl (Hexamethyläther) macht die Verbindung wirkungslos<sup>1</sup>

Im Handel kursiert unter dem Namen Exodin ein Produkt, das ein Gemisch von Acetylrufigallussäurepentamethyläther und dem Diacetyltetramethyläther der gleichen Säure darstellt und als mildes Abführmittel empfohlen wurde.<sup>2</sup> Dosis: 0,5 bis 1 g.

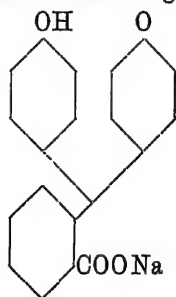
Maßgebend für die Wirkung aller dieser Substanzen auf die Darmschleimhaut ist das Vorhandensein von Sauerstoff in Chinonbindung. Sie besitzen alle eine abgeschwächte Chinonwirkung. Doch scheinen beide Sauerstoffatome nicht notwendigerweise im gleichen Ring enthalten sein zu müssen. Auch das Resorufin



hat die gleiche Wirkung.<sup>3</sup> Übrigens scheint auch ein einziger Sauerstoff zu genügen, denn auch Chinonimid



das dem Chinon übrigens in seinen chemischen Eigenschaften nahesteht, verhält sich physiologisch diesem gleich.<sup>4</sup> Auch Phenolphthalein wirkt beim Menschen abführend.<sup>5</sup> Es wird angenommen, daß die Alkalisalze desselben einen Chinonsauerstoff nach folgender Formel enthalten:



1) W. Ebstein, Über die im Exodin (Schering) enthaltenen wirksamen ekkoprotischen Substanzen, Deutsch. med. Wochenschr. (1905), 55.

2) W. Ebstein, Exodin, ein neues Abführmittel, Deutsch. med. Wochenschr. (1904), 12.

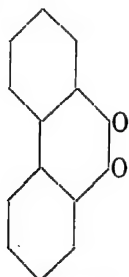
3) A. Brissemoret, Le groupement fonctionnel ekkoproticophore de quelques purgatifs organiques, Comp. rend. de la Soc. de Biol. 55, 48 (1903).

4) A. Brissemoret, Sur les imines quinoniques, Compt. rend. de la Soc. de Biol. 62, 657 (1907).

5) F. W. Tunicliffe, Synthetic purgatives: the purgative action of dihydroxyphthalophenone (Phenolphthalein, Purgin), Brit. med. Journ. (1902), 18. Okt., 1224.

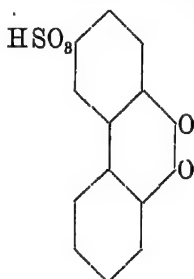
Phenolphthalein ist unter dem Namen Purgin in den Handel gekommen. Seine gute abführende Wirkung hat veranlaßt, auch Derivate davon darzustellen und auf ihren ekkoproktischen Effekt zu prüfen. So ist Phenolphthalein mit einem Acetylvalerylradikal kombiniert worden. Als Apentol ist dieses Produkt vertrieben worden. Es stellt ein mildes Abführmittel dar. Dosis: 0,2 g.

#### Phenanthrenchinon



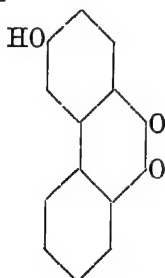
ist in Form seiner Sulfosäure untersucht worden.<sup>1</sup>

#### Phenanthrenchinon-3-sulfosäure



resp. deren Natronsalz hat stark giftige Eigenschaften. Sie ist ein ausgesprochener Methämoglobinbildner in vitro und in vivo. Sie bewirkt beim Warmblüter Herabsetzung der Reflexerregbarkeit und Aufhebung des Schmerzempfindungsvermögens, außerdem Lähmungserscheinungen (Nachschleppen der hinteren Extremitäten) und Tod. Diese Wirkung dürfte nicht einem direkten Effekt auf das Nervensystem zuzuschreiben sein, sondern indirekt durch die Blutschädigung zustande kommen.

#### 3-Phenanthrolchinon



bewirkt keine Analgesie, ist aber in vitro ein Methämoglobinbildner.

1) P. Bergell und R. Pschorr, l. c. S. 173, Anm. 3.

2-Bromphenanthrenchinonsulfosäure (als Natronsalz) führt unter Erbrechen und sonstigen Vergiftungserscheinungen in wenigen Tagen zum Tode.<sup>1</sup> Die Sektion ergibt Organdegenerationen.

### o) Halogenderivate

Durch den Eintritt eines Halogenatoms in den Benzolkern wird die Wirksamkeit des letzteren verstärkt. Doch betrifft dies vor allem die örtliche Reiz- und Protoplasmawirkung, bzw. die daraus sich ergebende allgemeine Giftigkeit (Schädigung der parenchymatösen Organe [Nieren, Leber, Lunge]) und Desinfektionskraft, während die auf das Nervensystem weniger einfließt wird. Bei manchen Derivaten erfährt sie sogar eine Abnahme. Das hängt vielleicht damit zusammen, daß die Substanzen von den Geweben mit Beschlag belegt werden, bevor sie zum Nervensystem gelangen.

Chlorbenzol,  $C_6H_5 \cdot Cl$ , ist giftiger als Benzol. Auf Dosen von 4,5 g pro Kilo zeigen weiße Ratten keine akuten Erscheinungen, gehen aber nach einigen Tagen ein.<sup>2</sup> Es scheint, als ob Nierenläsionen die Hauptursache des Todes seien. 7,8 g auf das Kilo bewirken Zuckungen, Kollaps und Tod nach wenigen Stunden.

p-Dichlorbenzol,  $C_6H_4 \begin{smallmatrix} \swarrow Cl (1) \\ \searrow Cl (4) \end{smallmatrix}$ , ist in Dosen bis zu 2 g pro Kilo beim Hund auf perorale Verabreichung ohne akute Wirkung.<sup>3</sup>

Desgleichen ist Trichlorbenzol,  $C_6H_3 \begin{smallmatrix} \swarrow Cl \\ \searrow Cl \\ \searrow Cl \end{smallmatrix}$ , beim Frosch und Kaninchen peroral verabreicht (in welchen Dosen, ist nicht angegeben) ohne akute Wirkung befunden worden.<sup>4</sup>

Wie Chlorbenzol verhalten sich Brom- und Jodbenzol.

Auch p-Dibrombenzol verhält sich wie die entsprechende Chlorverbindung.<sup>5</sup>

Desgleichen sind Halogentoluole giftiger als Toluol. Bei jenen ist ein Unterschied in der Wirkungsintensität unter den Isomeren zu beobachten, indem die p-Halogentoluole am stärksten wirken, worauf die m-Halogentoluole und schließlich die o-Halogentoluole folgen.<sup>5</sup>

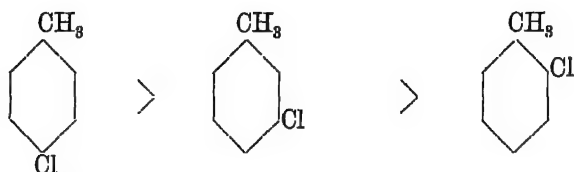
1) J. Schmidt und E. Junghans, Über das 2-Bromphenanthrenchinon und seine Abkömmlinge. Ber. d. deutsch. chem. Ges. **37**, 3558 (1904).

2) P. Binet, loc. cit. s. S. 185, Anm. 2.

3) T. Sollmann, Observations on paradichlorbenzene and paradibrombenzene, Journ. of Pharm. and experiment. Therapeut. **14**, Nr. 3, (1919).

4) A. Romensky, l. c. s. S. 106, Anm. 7.

5) H. Hildebrandt, Über das Verhalten halogensubstituierter Toluole und der Amidobenzoësäuren im Organismus, Hofmeisters Beiträge **3**, 365 (1903).



Es sei bemerkt, daß die aromatischen Jodverbindungen im allgemeinen geringere antiseptische Kraft haben, als die aliphatischen. Das rührt daher, daß sie das Jod fester gebunden enthalten als letztere. Wie wir gesehen haben, hängt das antiseptische Vermögen bei den aliphatischen Jodkörpern mit dem Freiwerden von Jod zusammen.

Benzylbromid,  $C_6H_5 \cdot CH_2 \cdot Br$ , Benzyljodid,  $C_6H_5 \cdot CH_2 \cdot J$ , m-Xylylbromid,  $C_6H_4 \begin{smallmatrix} CH_3 \\ \diagup \\ CH_2 \end{smallmatrix} \cdot Br \begin{smallmatrix} (1) \\ (3) \end{smallmatrix}$ , sind Gase, welche außerordentlich starke Reizwirkung auf Schleimhäute haben.

Bei den Phenolen hat der Eintritt eines Halogens in den Benzolkern keine verstärkende Wirkung. Das Maximum der Wirksamkeit wird somit schon durch den Eintritt des Hydroxyls erreicht. Halogenphenole stehen in ihrer Toxicität sogar hinter dem Phenol zurück. Die Abschwächung nimmt mit der Größe des Atomgewichts des substituierenden Halogens zu. Sie ist am geringsten für Chlor, stärker für Brom und am stärksten für Jod.

Für Chlorphenol,  $C_6H_4 \begin{smallmatrix} OH \\ \diagup \\ Cl \end{smallmatrix}$ , ist die geringste tödliche Dosis beim Kaninchen und der weißen Ratte auf subkutane Zufuhr 1 g pro Kilo (gegenüber 0,5 g Phenol). Das gleiche gilt beim Frosch: 0,15 bis 0,2 g auf das Kilo gegenüber 0,1 g für Phenol. Qualitativ verhält sich Chlorphenol wie Phenol. Es bewirkt beim Warmblüter Zuckungen, Zittern, Kollaps mit Spasmen und Tod. Auch beim Frosch sind die motorischen Effekte nur gering. Zwischen der o- und p-Verbindung soll kein namhafter Unterschied bestehen.<sup>1</sup>

o-Bromphenol,  $C_6H_4 \begin{smallmatrix} OH \\ \diagup \\ Br \end{smallmatrix}$ , verhält sich wie die Chlorphenole, nur ist es noch weniger wirksam. Die geringste tödliche Dosis ist bei der weißen Ratte und dem Kaninchen 1,5 bis 1,8 g auf das Körperkilo.

Noch schwächer wirkt Jodphenol,  $C_6H_4 \begin{smallmatrix} OH \\ \diagup \\ J \end{smallmatrix}$ . Die geringste tödliche Dosis beträgt bei der weißen Ratte subkutan 4 g auf das Kilo. Doch ist zu bemerken, daß die Resorption nur langsam vor sich geht. Intraperitoneal wirkt es viel rascher und in geringeren Dosen.

Jodanisol,  $C_6H_4 \begin{smallmatrix} O \cdot CH_3 \\ \diagup \\ J \end{smallmatrix}$ , steht, wie die genannten Körper, hinter dem nicht jodierten Produkt zurück.

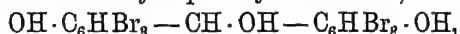
1) Karpow, Arch. de l'Inst. imp. de St. Pétersbourg 2, 305 (1893). — P. Binet, l. c. s. S. 185, Anm. 2.



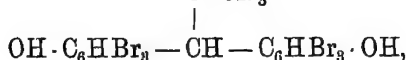
Treten mehrere Halogenatome in den Benzolring ein, so nimmt die Wirksamkeit auf das Nervensystem noch weiter ab, während die auf das Protoplasma noch mehr zunimmt. Tetra- und Pentachlorphenol sind beträchtlich giftiger als Phenol. Auch das aus zwei halogenierten Phenolgruppen bestehende Tetrachlor-o-biphenol,  $\text{OH} \cdot \text{C}_6\text{H}_2\text{Cl}_2 - \text{C}_6\text{H}_2\text{Cl}_2 \cdot \text{OH}$ , ist ziemlich giftig, wenn auch nicht so stark wie Tetrachlorphenol.

Von Tribromphenol können vom Menschen 5 g in 24 Stunden schadlos eingenommen werden. Es ist unter der Bezeichnung Bromol als Darmdesinficiens in die Therapie aufgenommen worden.<sup>1</sup>

Auch Hexabromdioxydiphenylkarbinol,



in welchem die beiden Phenole durch ein Karbinol verbunden sind, ebenso wie Hexabromdioxydiphenylmethoxymethan,

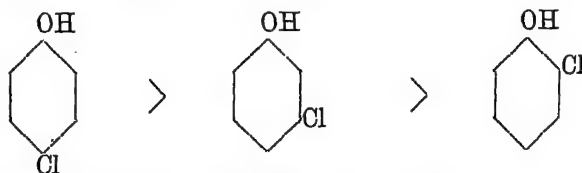


in dem die Verbindung durch eine Methoxymethylengruppe erfolgt, sind ungiftig. Ebenso sind Tetrabromhydrochinonphthalein und sein Oxim nur wenig giftig. Es ist nicht festgestellt, wie weit hier schlechte Resorptionsverhältnisse eine Rolle spielen.

Von allen Eigenschaften der Halogenphenole ist die Giftigkeit gegenüber Mikroorganismen, die Desinfektionskraft, am meisten untersucht worden. Wie weiter oben erwähnt, nimmt sie unter dem Einfluß der Halogenierung zu und wächst mit steigender Zahl der eintretenden Halogenatome. Gegenüber Diphtheriebazillenkulturen haben sich erwiesen<sup>2</sup>:

Trichlorphenol . . . .	25 mal so wirksam als Phenol
Tetrachlorphenol . . . .	60 " " " " "
Pentachlorphenol . . . .	140 " " " " "
Tribromphenol . . . .	45 " " " " "
Pentabromphenol . . . .	500 " " " " "

Unter den Isomeren ist in quantitativer Hinsicht ein Unterschied zu konstatieren.<sup>3</sup> p-Chlorphenol ist wirksamer als m-Chlorphenol und dieses wirksamer als o-Chlorphenol.



Dasselbe gilt für die drei Monobromphenole.

1) F. Grimm, Tribromphenol, Deutsch. med. Wochenschr. (1893), Nr. 10, 242.

2) H. Bechhold und P. Ehrlich, l. c. s. S. 179, Anm. 1.

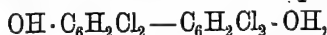
3) Spengler, Sem. méd. (1894), 31. Okt.

Auch bei den alkylierten Phenolen läßt sich die steigende Wirkung der Halogenierung nachweisen, Halogenkresole übertreffen die nicht halogenierten Verbindungen. Dabei sei gesagt, daß, wie die Kresole gegenüber Mikroorganismen wirksamer sind als Phenol, die halogenierten Kresole die halogenhaltigen Phenole übertreffen. Desgleichen sind halogenierte Xylenole den halogenfreien Verbindungen überlegen und auch bei ihnen nimmt die Wirksamkeit mit steigender Zahl der Halogenatome zu. Tribrom-m-Xylenol ist dreimal so wirksam als Dibrom-p-Xylenol.

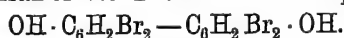
Endlich übertreffen auch in der Reihe der Trimethylphenole die halogenierten Verbindungen die nichthalogenierten. Wie diese an Wirksamkeit hinter den Xylenolen zurückstehen, so rangieren auch die halogenhaltigen Trimethylderivate hinter den halogenhaltigen Xylenolen.

Dibrompseudokumenol,  $C_6(CH_3)_3 \cdot Br_2 \cdot OH$ , ist nur halb so wirksam als Dibrom-p-Xylenol.

Halogeniertes Biphenol ist wirksamer als Biphenol. Da letzteres schon an und für sich wirksamer ist als Phenol, so ist Halogenbiphenol weit wirksamer als Phenol. Tetrachlor-o-biphenol,

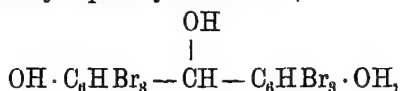


ist ca. 1000 mal so wirksam als Phenol. Eine einprozentige Lösung tötet Diphtheriekulturen in weniger als zwei Minuten und Kolikulturen in weniger als fünf, während eine einprozentige Phenollösung sie in einer Stunde nicht tötet und eine fünfprozentige fünfzehn Minuten dazu erfordert. Noch wirksamer ist Tetrabrom-o-biphenol,

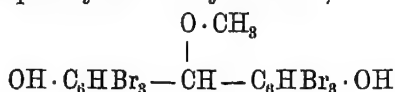


Nicht viel weniger wirksam sind Tetrabrom-p-dioxydiphenylmethan,  $OH \cdot C_6H_2Br_2 - CH_2 - C_6H_2Br_2 \cdot OH$ , und Hexabrom-p-dioxydiphenylmethan,  $OH \cdot C_6HBr_3 - CH_2 - C_6HBr_3 \cdot OH$ . Beide sind etwa 600 mal so wirksam als Phenol. Wirksamer als die Methanverbindung ist die Oxymethylen- und Meth- und Äthoxymethylenverbindung.

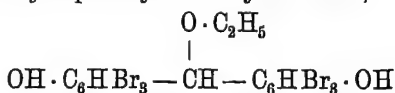
Hexabromdioxydiphenylkarbinol,



Hexabromdioxydiphenylmethoxymethan,



und Hexabromdioxydiphenyläthoxymethan,



sind alle drei ca. 2000 mal so wirksam als Phenol.

Entsprechend dem Verhalten der durch CO und SO<sub>2</sub> verkuppelten nichthalogenierten Phenole ist die Desinfektionskraft der halogenhaltigen Verbindungen nur relativ gering. Tetrabromdioxvbenzophenon, OH·C<sub>6</sub>H<sub>2</sub>Br<sub>2</sub>—CO—C<sub>6</sub>H<sub>2</sub>Br<sub>2</sub>·OH, ist nur ca. fünf mal und Tetrabromdioxvdiphenylsulfon, OH·C<sub>6</sub>H<sub>2</sub>Br<sub>2</sub>—SO<sub>2</sub>—C<sub>6</sub>H<sub>2</sub>Br<sub>2</sub>·OH nur 30 mal so wirksam als Phenol.

p-Chlorphenol ist als Desinficiens für die chirurgische Praxis empfohlen worden.<sup>1</sup> Gegenüber dem Warmblüter ist es nur halb so giftig als Phenol. Die geringste tödliche Gabe ist für Kaninchen bei subkutaner Zufuhr 1 g auf das Körperkilo.

p-Chlorsalol wurde als inneres Desinficiens z. B. der Harnwege, ebenso für die chirurgische Therapie empfohlen. Es hat stärkere antiseptische Eigenschaften als Salol. Es ist relativ ungiftig für den Warmblüter. Der Mensch erträgt innerlich 6 g in 24 Stunden ohne irgendwelchen Schaden.

Wie bei Benzol und seinen Alkylderivaten und ebenso bei den Phenolen hat die Einführung von Halogen in aromatische Alkohole und andere Verbindungen eine Erhöhung der bakteriziden Kraft zur Folge, resp. es ist eine solche deutlich wahrzunehmen, auch wenn die halogenfreie Verbindung sie kaum erkennen läßt. Als bakterizid haben sich erwiesen:

Dibrom-p-oxybenzylalkohol, Br<sub>2</sub>·C<sub>6</sub>H<sub>2</sub>(OH)CH<sub>2</sub>·OH, Tetrabrom-p-oxybenzylalkohol, Tetrabromphenolphthaleinoxim, Tetraiodphenolphthaleinoxim, Tetrabromdioxvanthrachinon (Tetrabromalizarin), Hexachlordioxvanthrachinon.

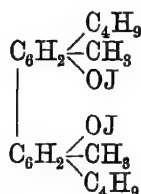
Die Wirkung der halogenierten Naphthole und Phenanthrole ist nicht näher untersucht worden.

Die Desinfektionskraft der angeführten Verbindungen ist nicht gegenüber allen Mikroorganismen die gleiche. Das Gesagte bezieht sich, wie erwähnt, auf Beobachtungen an Diphtheriebazillenkulturen. Gegenüber anderen Mikroorganismen ist sie vielfach ganz anders, namentlich weit geringer gegenüber Wasserbakterien, gegenüber diesen sogar geringer als die des Phenols. Darum sind diese Substanzen zu Desinfektionszwecken praktisch nicht verwendbar.

Wir haben schon erwähnt, daß die halogenierten Benzolkörper sehr stabile Verbindungen sind, die somit ihr Halogen nur sehr schwer abgeben. Aus diesem Grunde ist die Desinfektionskraft der Jodbenzole nur relativ gering. Leichter abspaltbar ist das Jod aus Jodphenol. Seine Desinfektionskraft ist darum größer. Dort, wo Jod noch leichter abgespalten wird, ist sie noch größer. Das ist namentlich der Fall, wenn es an Stelle eines Hydroxylwasserstoffes tritt. Eine solche Verbindung ist das Dijoddiisobutyl-o-Kresol

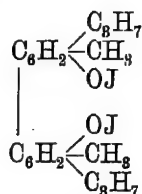
---

1) C. Girard, Sur l'emploi du parachlorophenol et du chlorosalol en chirurgie, Rev. méd. de la Suisse rom. 15, 365 (1895).



Dasselbe ist unter der Marke Europhen als Jodoformersatz in den Handel eingeführt worden.

Ferner Dijoddithymol

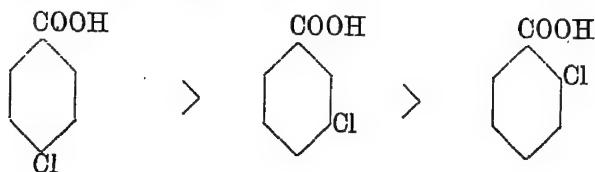


Dasselbe ist als Aristol oder Aunidalin käuflich.

Als Antiseptikum ist auch das Jodoanisol,  $\text{C}_6\text{H}_4 \begin{array}{l} \nearrow \text{O} \cdot \text{CH}_3 \\ \searrow \text{JO}_2 \end{array}$ , erkannt und empfohlen worden, desgleichen das Trijod-1-3-Kresol,  $\text{C}_6\text{H}_3 \begin{array}{l} \nearrow \text{OH} \\ \searrow \text{CH}_3 \end{array}$ , das gegen parasitäre Hautleiden eine zeitlang verwendet wurde.

Tetrajodphenolphthalein ist unter dem Namen Nosophen in den Handel gekommen, dessen Natriumsalz als Antiosin und dessen Bismutsalz als Eudoxin, letzteres als Darmantiseptikum.

Der Eintritt von Halogen in aromatische Karboxylverbindungen erhöht allgemein deren Giftigkeit. So ist Chlorbenzoesäure giftiger für Warmblüter als Benzoesäure. 1,5 g p-Brombenzoesäure<sup>1</sup> auf das Körperkilo in neutraler Lösung einem Kaninchen peroral verabreicht, führt in wenigen Stunden den Tod unter allgemeinen Lähmungserscheinungen herbei. Unter den Isomeren finden wir die gleichen quantitativen Unterschiede wie bei den Halogentoluolen, es wirkt am stärksten die p-Halogenbenzoesäure, worauf die m-Halogenbenzoesäure und schließlich die o-Halogenbenzoesäure folgt.



p-Chlorbenzoesäure tötet eine weiße Maus in einer Dosis von 0,0035 g, m-Chlorbenzoesäure in einer solchen von 0,007 g und o-Chlorbenzoesäure noch nicht in einer solchen von 0,01 g. Für die drei Brombenzoesäuren

1) H. Hildebrandt, l. c. s. S. 223, Anm. 5.

sind die resp. Dosen der drei Isomeren 0,003, 0,004, 0,005 g. Die Bromderivate sind, wie sich hieraus ergibt, etwas giftiger als die Chlorderivate.

Von den Jodderivaten der Benzoësäure sind die Jod- und Jodosobenzoësäure näher untersucht.<sup>1</sup> Erstere ist weit giftiger als letztere. Die tödliche Dosis beträgt für letztere beim Frosch 15 mg auf 100 g Tier endolymphal, beim Kaninchen 0,15 bis 0,2 g auf das Kilo intravenös, für letztere ist sie ca. 10 mal größer. Der Tod erfolgt unter den Symptomen der fortschreitenden Lähmung, die schließlich das Herz ergreift. Im Organismus wird freies Jod abgespalten.

Wie die Benzoësäure nimmt auch die Salizylsäure unter dem Einfluß des Eintrittes von Halogen an Wirksamkeit zu. 0,02 bzw. 0,03 g Mono- bzw. Dibromsalizylsäure töten in wenigen Minuten eine weiße Maus<sup>2</sup>, während die äquimolekulare Menge Salizylsäure (0,013 g) es erst nach ca. zwei Stunden tut.

In bezug auf ihre bakterizide Wirkung stehen die halogenierten Karboxylderivate den nichtkarboxylierten Verbindungen bedeutend nach, wie das auch der Fall ist bei den nichthalogenierten Verbindungen. Tetrachlor-m-oxybenzoësäure,  $C_6Cl_4(OH) \cdot COOH$ , ist 40 mal weniger wirksam als Tetrachlorphenol, Trichlorphenoxyessigsäure,  $C_6HCl_3(OH) \cdot CH_2 \cdot COOH$ , resp. Tribromphenoxyessigsäure 20 mal weniger wirksam als Trichlor- resp. Tribromphenol.

Wie die freien Säuren verhalten sich ihre Ester. Chlorsalol,  $C_6H_5(OH)Cl \cdot COO \cdot C_6H_5$ , ist wirksamer als Salol.<sup>3</sup>

Unter der Marke Sozjodolsäure ist eine Dijod-1-4-Phenolsulfosäure,  $C_6H_3J_2 \begin{smallmatrix} OH \\ \diagup \\ SO_2 \cdot OH \end{smallmatrix}$ , im Handel. Im Organismus wird das Jod nicht abgespalten. Desinfizierende Kraft kommt der Verbindung kaum zu. Eine solche ist den Zink- und Quecksilbersalzen derselben, die als Sozjodol im Handel kursieren, zuzuerkennen, doch handelt es sich hier um eine Wirkung der Metallionen.

Von den Halogenderivaten der Chinone sind untersucht Trichlorchinon,  $C_6HCl_3O_2$ , Tetrachlorchinon (Chloranil),  $C_6Cl_4O_2$ , Chloranilsäure (Dichlordioxychinon),  $C_6Cl_2O_2(OH)_2$ .<sup>4</sup> Sie wirken alle dem Chinon gleich, aber stärker. Sie sind starke Nierengifte. Beim Frosch ist Chloranil peroral verabreicht (in welchen Dosen, ist nicht angegeben) ohne akute Wirkung befunden worden.<sup>5</sup>

### q) Nitrile

Die aromatischen Nitrile sind weniger giftig als die aliphatischen, kommen ihnen aber qualitativ gleich. Sie wirken auf das Nervensystem,

- 1) F. Jahn, Über Jodosobenzoësäure, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 76, 16 (1914).
- 2) H. Hildebrandt, Pharmakologische Studien über synthetisch hergestellte Basen aus der Piperidinreihe, Zeitschr. f. physiol. Chem. 43, 278 (1904).
- 3) Kolle und Wassermann, Handbuch der patholog. Mikroorganismen 4, 1, 226.
- 4) O. Schulz, l. c. s. S. 216, Anm. 3.
- 5) Romensky, l. c. s. S. 106, Anm. 7.

machen Krämpfe und danach Lähmung und töten durch Respirations- und Herzlähmung.<sup>1</sup> Die giftigsten sind die niederen. Mit steigendem Molekulargewicht nimmt die Giftigkeit ab. Die tödliche Dosis beträgt am Kaninchen für Benzonitril,  $C_6H_5 \cdot CN$ , 1 g auf das Körperkilo, bei peroraler Zufuhr, 0,2 g bei subkutaner, an der Maus 0,18 g pro Kilo subkutan, am Frosch 0,17 g pro 100 g Gewicht.<sup>2</sup> Wird im Benzonitril eine  $CH_2$ -Gruppe zwischen dem Benzolkern und der  $CN$ -Gruppe eingeschaltet, so nimmt die Giftigkeit beträchtlich zu. Benzylcyanid (Benzacetoneitril, Phenylacetoneitril),  $C_6H_5 \cdot CH_2 \cdot CN$ , tötet bei peroraler Zufuhr in Dosen von 0,2 g pro Kilo Kaninchen, bei subkutaner in solchen von 0,05 g pro Kilo Kaninchen, 0,03 g pro Kilo weiße Maus und 0,15 g pro 100 g Frosch. Es nähert sich somit den aliphatischen Nitrilen, mit denen es übrigens die Struktur gemein hat. Chemisch ist es als phenyliertes aliphatisches Nitril aufzufassen. Es hat starke örtliche Reizwirkung.

Durch Hydroxylierung der Seitenkette nimmt die Giftigkeit noch weiter zu. Mandelsäureitril,  $C_6H_5 \cdot CH(OH) \cdot CN$ , tötet die weiße Maus bei subkutaner Beibringung von 0,023 g pro Kilo Gewicht.

Wird im Benzylitril zwischen dem Benzolring und dem Essigsäureradikal eine Ammoniakgruppe eingeschaltet, so daß also ein Anilinderivat resultiert, so ändert sich die Wirksamkeit nicht wesentlich, bzw. wird etwas abgeschwächt. Phenylaminoacetoneitril,  $C_6H_5 \cdot NH \cdot CH_2 \cdot CN$ , tötet die weiße Maus bei subkutaner Beibringung von 0,055 g pro Kilo.

Durch Kernalkylierung wird die Wirksamkeit herabgesetzt. o-Tolylitril,  $C_6H_4 \begin{smallmatrix} CH_3 \\ \diagdown \\ CN \end{smallmatrix}$ , ist bloß  $\frac{1}{2}$  bis  $\frac{1}{3}$  so giftig als Benzonitril. o-Tolylaminoacetoneitril,  $C_6H_4 \begin{smallmatrix} CH_3 \\ \diagdown \\ NH \cdot CH_2 \cdot CN \end{smallmatrix}$ , tötet die weiße Maus bei 0,09 g pro Kilo subkutan, m-Tolylaminoacetoneitril bei 0,1 g. Ist dagegen der Aminrest an die  $CH_2$ -Gruppe gebunden, so ist die Wirksamkeit wieder bedeutend größer. Diäthylaminophenylessigsäureitril,  $C_6H_5 \cdot CH \cdot CN$ ,  

$N(C_2H_5)$

tötet die weiße Maus bei 0,025 g pro Kilo subkutan. Durch Angliederung eines Benzolringes an Benzonitril wird die Giftigkeit herabgesetzt. Naphthonitril ist ca.  $\frac{1}{5}$  so giftig als Benzonitril. Der Unterschied in der Toxizität der verschiedenen Nitrile dürfte in der verschiedenen Abspaltbarkeit des Blausäureradikals gelegen sein, doch sind auch andere Momente möglich, wie die verschiedene Resorbierbarkeit und Ausscheidung, wie auch die ungleiche Verteilung im Organismus.

1) P. Giacomini, Sur la transformation des nitriles dans l'organisme, Zeitschr. f. physiol. Chem. 8, 95 (1884). — E. Nebelthau, l. c. s. S. 124, Anm. 4.

2) R. Verbrugge, l. c. s. S. 147, Anm. 3. — R. Hunt, Zur Kenntnis der Toxikologie einiger Nitrile und deren Antidote, Arch. internat. de Pharm. 12, 447 (1914).

Phenylisocyanchlorid (Phenylkarbylaminchlorid),  $C_6H_5 \cdot CN \cdot Cl$ , ist ein sehr giftiges Gas. Es reizt Schleimhäute außerordentlich stark.

### r) Nitroverbindungen

Das Vertauschen eines oder mehrerer Kernwasserstoffe gegen Nitrogruppen steigert die Wirksamkeit des Benzols beträchtlich und verleiht ihm namentlich eine deletäre Wirkung auf das Blut.

Nitrobenzol (Mirbanöl),  $C_6H_5 \cdot NO_2$ , ist ein außerordentlich starkes Gift. 10 bis 20 Tropfen genügen, den Tod eines Menschen herbeizuführen, ja schon das Benetzen größerer Oberflächenstücke des Körpers ist gefährlich.<sup>1</sup> Da es in der chemischen Industrie viel verwendet wird (zur Darstellung des Anilins), sind schon viele Vergiftungen beim Menschen beobachtet worden. Seine Wirkung richtet sich zunächst auf das Zentralnervensystem, dessen motorische Zentren es nach der Art der aromatischen Verbindungen anfänglich erregt, dann lähmt, weiterhin auf den Blutfarbstoff, den es durch Oxydation in Methämoglobin verwandelt.<sup>2</sup> Letztere Wirkung rührt nicht von ihm selbst her, da es in vitro wirkungslos ist, sondern von den aus ihm im Organismus entstehenden Nitrosophenol (I) und Chinonimin (II),



welche beide sehr kräftige Oxydationsmittel sind.<sup>3</sup> Nitrobenzol erfährt sonach im Organismus eine Reduktion der Nitrogruppe, verbunden mit einer Oxydation im Kern in Parastellung.

Die bei Nitrobenzolvergiftung am Menschen auftretenden Symptome sind Schwindel, Bewußtlosigkeit, Blaufärbung der Haut und sichtbaren Schleimhäute, Tachykardie, Erbrechen, Dyspnoe, Tremor, Steigerung und später Abschwächung der Reflextätigkeit, Mydriasis und Auflösung roter Blutkörperchen.

Im Tierversuch bewirkt es beim Warmblüter (Kaninchen<sup>4</sup>, Hund<sup>5</sup>) bei intravaskulärer Zufuhr schon in kleinen Mengen (0,5 g pro Kilo)

1) W. Schild, Sechs Fälle von Nitrobenzolvergiftung, Berl. klin. Wochenschr. (1895), Nr. 9.

2) Strakow, Journ. méd. belge 35, oct. (1872).

3) W. Heubner, Über das Wesen der akuten Nitrobenzol- und Anilinvergiftung, Zentralbl. f. Gewerbehygiene (1914), Dez.

4) W. Filehne, Über die Giftwirkungen des Nitrobenzols, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 9, 329 (1878).

5) Gibbs und Reichert, l. c. S. 123, Anm. 3.

sehr prompt heftige tonische und klonische Krämpfe, Cyanose, Pupillenverengerung und nach kurzer Zeit Tod. Bei protrahiertem Übertritt des Giftes in das Blut treten keine Krämpfe, sondern nur Lähmung auf. Die Muskulatur wird in kurzer Zeit starr, die Nieren werden gereizt, und das Blut nimmt eine dunkelbraune Farbe an und verliert die Fähigkeit, Sauerstoff aufzunehmen. Es kommt zur Bildung von Haematin.<sup>1</sup> Bei der weißen Ratte und dem Meerschweinchen sind die Krämpfe nur gering. Beim Kaltblüter<sup>2</sup> bewirkt Nitrobenzol gesteigerte Reflexerregbarkeit, seltener Krämpfe, danach allgemeine Lähmung und nach einigen Stunden Tod. Die Lähmung beginnt zentral und schreitet peripherwärts fort.

Die geringste tödliche Dosis beträgt für die weiße Ratte und das Meerschweinchen 0,8 g auf das Körperkilo bei subkutaner Beibringung und 0,5 g bei intraperitonealer, für den Hund 0,75 bis 1 g pro Kilo peroral, 0,15 bis 0,25 g intravaskulär.

Dinitrobenzol,  $C_6H_4(NO_2)_2$  (1:3), hat die gleiche Wirkung wie die Mononitroverbindung, aber weit intensiver. Im Tierversuch<sup>3</sup> löst es schon in kleinen Dosen fast ausnahmslos Krämpfe von heftigem tetanischen Charakter aus. Auch ist seine herabsetzende Wirkung auf das Herz und die vasomotorischen Zentren stärker. Weiterhin ist es ein stärkeres Blutgift. Die Auflösung der roten Blutkörperchen und die Braunfärbung des roten Blutfarbstoffs erfolgen viel rascher als bei der Mononitrobenzolvergiftung. Es erzeugt in vivo und in vitro Methämoglobin.<sup>4</sup> Es gibt schon in kleinsten, z. B. perkutan resorbierten Dosen zu schwerer Vergiftung Anlaß.

Die klinischen Symptome der Vergiftung sind beim Menschen langsame Verfärbung der Schleimhäute und in schweren Fällen der Körperhaut, Kopfschmerzen, Schwindel, Bewußtlosigkeit, Brechreiz, allgemeine Prostration, Muskelzucken und Hämoglobinurie. Meerschweinchen gehen in konzentrierten Dämpfen in einer halben Stunde nach einem leichten Exzitationsstadium und starker Dyspnoe an Atem- und Herzlähmung zugrunde.<sup>5</sup>

Die tödliche Dosis beträgt für Kaninchen 0,3 g auf das Kilo subkutan, beim Frosch 0,08 g pro 100 g endolymphal.

Die Nitrotoluole,  $C_6H_4\begin{smallmatrix} CH_3 \\ \diagdown \\ NO_2 \end{smallmatrix}$ , sind alle drei nur mäßig giftig. Das beruht darauf, daß sie im Organismus zu Nitrobenzoesäure oxydiert

1) L. Lewin, Über eine Elementareinwirkung des Nitrobenzols auf Blut. Virchows Arch. 76, 443 (1879).

2) P. Binet, l. c. s. S. 185, Anm. 2.

3) Gibbs und Reichert, l. c. s. S. 123, Anm. 3.

4) F. Rabe, Die Wirkung der aromatischen Nitroverbindungen auf den Blutfarbstoff, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 85, 91 (1920).

5) O. Steiner, Über Dinitrobenzolvergiftungen, Korrespondenzbl. f. schweiz. Ärzte (1918), 1139.

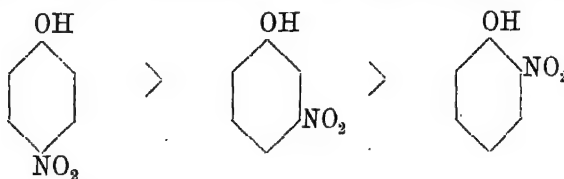


werden. Die Orthoverbindung, die schwerst oxydable, ist die giftigste. Sie macht bei Hunden zentrale Erscheinungen, die aber bei geringen Gaben in einigen Stunden vorübergehen. m- und p-Nitrotoluol sind weniger wirksam. Sie sollen nur Katarrhe der Verdauungswege verursachen.

Dinitrotoluol,  $C_6H_3(NO_2)_2 \cdot CH_3$ , verursacht Allgemeinvergiftung mit bleibenden Sehstörungen.<sup>1</sup>

Unter den sechs dargestellten isomeren Trinitrotoluolen ist das  $\alpha$ -, 2-, 4-, 6-Trinitrotoluol, das Trityl (auch Tritol, Trilit) des Handels das best untersuchte, weil es in der Technik (Sprengstofffabrikation) viel verwendet wird und zu Vergiftungen Anlaß gibt. Es hat vor allem örtliche Reizwirkungen auf die Gewebe und blutzeretzende Eigenschaften.<sup>1</sup> Es spaltet in vivo aus dem Blutfarbstoff Hämatin ab. Beim Frosch bewirken 0,05 g pro 100 g Gewicht gesteigerte Reflexerregbarkeit und Krämpfe. Auf einmalige Zufuhr von 0,3 bis 0,4 g pro Kilo bleiben Kaninchen gesund, auf 0,7 g gehen sie nach einigen Tagen ein. Bei anhaltender Einwirkung, wie sie sich in der Technik gestaltet, beobachtet man beim Menschen ein Vergiftungsbild bestehend in Hautentzündungen, Übelkeit, Appetitmangel, Erbrechen, Gastrointestinalschmerzen, Obstipation, Gelbsucht, graue Hautverfärbung, Nierenentzündung und unter Umständen Cyanose und Tod.

Die Nitrophenole wirken den Nitrobenzolen gleich. Sie bewirken Herz- und Respirationslähmung und Methämoglobinbildung. Die Wirksamkeit nimmt ab in der Reihe: Para-, Meta-, Orthonitrophenol.<sup>2</sup>



Die p-Verbindung ist ungefähr fünfmal toxischer als die o-Verbindung und die m-Verbindung ungefähr doppelt so giftig als die o-Verbindung.

Die geringste tödliche Dosis beträgt bei der weißen Maus und dem Meerschweinchen für p-Nitrophenol 0,2 g auf das Körperkilo, für die m-Verbindung 0,5 g, für die o-Verbindung 1 g, beim Frosch sind die resp. Dosen 0,06, 0,16, 0,2 g.

Die Dinitrophenole sind giftiger als die Mononitroverbindungen. 1-, 2-, 4-Dinitrophenol bewirkt beim Kaninchen in Dosen von 0,08 g

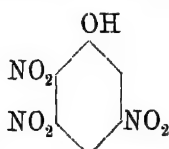
1) L. Lewin, Die Vergiftung durch Trinitrotoluol, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 89, 340 (1921).

2) W. Gibbs und H. Hare, l. c. s. S. 176, Anm. 5. — W. Gibbs und E. Reichert, l. c. s. S. 123, Anm. 3.

subkutan nach wenigen Minuten Tod unter tonisch-klonischen Krämpfen durch Lähmung des Respirationszentrums.<sup>1</sup>

Trinitrobenzol,  $C_6H_3(NO_2)_3$ , ist ein starkes Blutgift. Es gibt zu Methämoglobinbildung Anlaß.

Unter den Trinitrophenolen ist Pikrinsäure



weniger giftig als Dinitrophenol, aber giftiger als die Monoverbindungen. Sie zeigt vornehmlich erregende Eigenschaften, die im späteren Verlauf zu Lähmung führen. Beim Kaninchen löst sie anfangs beschleunigte Herz- und Atemtätigkeit und allgemeine Krämpfe aus, worauf dann Verlangsamung der ersteren und Tod durch Respirationslähmung folgt. Beim Frosch steigert sie die Reflextätigkeit und ruft Krämpfe hervor, danach zentrale Lähmung.

Pikrinsäure hat örtlich nur schwache Reizwirkung. Mit Eiweiß bildet sie in Wasser unlösliche Verbindungen. Auf Grund dieser Eigenschaft ist sie zur Verwendung bei akuten entzündlichen Hautleiden (Ekzemen) empfohlen worden.<sup>2</sup> Auf der gleichen Eigenschaft beruht ihre schmerzstillende und antiseptische Wirkung. Sie wurde eine Zeitlang bei Hautverbrennungen verwendet.

Beim Kaninchen beträgt die tödliche Dosis 0,2 g pro Körperkilo subkutan, 0,15 g auf das Kilo intravenös. Vom Menschen wird 1 g gut vertragen. Auch 3,8 g (Selbstmordversuch) sind schon vertragen worden. Die Symptome der Vergiftung sind Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, Exantheme, Hautblutungen, Jucken und Methämoglobinbildung; auch Hämaturie und Anurie (schon nach 0,5 g).

Trinitroanisol,  $C_6H_2(NO_2)_3O \cdot CH_3$ , das Nitrolit des Handels, hat wie Trinitrotoluol und im Gegensatz zu den anderen Nitroverbindungen lokale Reizwirkung auf die Haut.<sup>3</sup>

Pikraminsäure, 1-, 3-Dinitro-5-amino-6-phenol, ist bedeutend giftiger als Pikrinsäure.

Die Nitrobenzaldehyde,  $C_6H_4 \cdot (NO_2) \cdot CHO$ , besitzen nur mäßige Giftwirkungen. Es beruht dies darauf, daß sie im Organismus zu Benzoö-säuren oxydiert werden. In größeren Dosen töten sie Kaninchen unter den Zeichen der Lähmung.<sup>4</sup> Die Orthoverbindung ist die giftigste.

1) W. Gibbs und E. Reichert, l. c. s. S. 123, Anm. 3.

2) V. Milward, A note on some further uses for picric acid, Brit. med. Journ. (1903), 21. Febr.

3) L. Lewin, l. c. s. S. 233, Anm. 1.

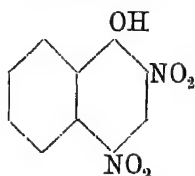
4) A. Ellinger und M. Hensel, Quantitative Studien über Acetylierungsprozesse im Tierkörper, Zeitschr. f. physiol. Chem. 91, 27 (1914).

Die Nitro- und Dinitrobenzoësäuren sind relativ wenig giftig. Sie wirken immerhin hämolytisch.<sup>1</sup>

Nitrosalizylsäure ist nicht giftig.<sup>2</sup>

Für o-Nitrophenylpropioisäure,  $C_6H_4 \begin{matrix} NO_2 \\ \diagup \\ C \equiv C \cdot COOH \end{matrix}$ , ist nachgewiesen, daß sie das Blut stark schädigt. Kaninchen sterben von 1,25 g subkutan im Verlaufe weniger Minuten. Wird die gleiche Menge in mehreren Teilgaben appliziert, so stellen sich morphologische Veränderungen an roten Blutkörperchen ein, gefolgt von Hämoglobinurie, Milzschwellung und Nierenveränderungen.<sup>3</sup>

Auch die Nitroverbindungen der polyzyklischen Systeme sind Blutgifte. Nachgewiesen ist dies für Nitro- und Dinitronaphthol



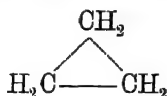
## 2. Hydrierte karbozyklische Verbindungen

### 1. Homozyklische Verbindungen

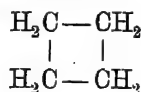
#### a) Einfache Kohlenwasserstoffe

Als solche sind zu nennen:

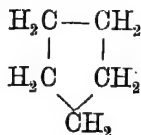
Trimethylen (Zyklotrian, Zylopropan),



Tetramethylen (Zyklotetran, Zylobutan),



Pentamethylen (Zyklopentan),

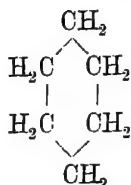


1) J. Bauer, Der Stoffumsatz bei der Phosphorvergiftung, Zeitschr. f. Biol. 7, 66 (1871). — Gibbs und Hare, l. c. S. 176, Anm. 5.

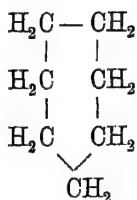
2) K. Walko, Über die Reduktion und Wirkungen aromatischer Nitrokörper, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 46, 181 (1901).

3) Ehrlich, Zentralbl. f. d. med. Wissensch. (1881), 753.

Hexamethylen (Zyklohexan, Hexahydrobenzol),

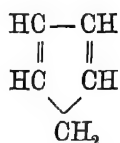


Heptamethylen (Zykloheptan),



Sie sind noch wenig untersucht. Für Zyklohexan ist festgestellt, daß es beim Kaninchen und Meerschweinchen in Dosen von 1 ccm pro Kilo bei intraperitonealer Zufuhr narkotisch wirkt.<sup>1</sup> Im weiteren Verlauf der Einwirkung verursacht es Krämpfe.

Die dem Zyklopentan entsprechende ungesättigte Verbindung, das Zyklopentadien,



lähmt die sensorischen Zentren, sowie die vitalen Zentren des verlängerten Markes und die Reflexherde des Rückenmarkes. Seine Wirkung entspricht somit der der aliphatischen Körper, doch steht sie quantitativ hinter derselben zurück, indem sie langsamer erfolgt als die des gleichviel Kohlenstoffatome enthaltenden, mit einer Doppelbindung versehenen aliphatischen Pental,  $\begin{smallmatrix} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{smallmatrix} \text{C} = \text{CH} \cdot \text{CH}_3$ .

Bei Fröschen, die den Dämpfen beider Verbindungen ausgesetzt sind, erfolgt totale Paralyse der Willkürbewegungen und Aufhebung der Atmung bei Pental nach fünf Minuten, bei Zyklopentadien erst nach zehn Minuten. Dafür hält die Wirkung für letzteres länger an. Die Tiere erwachen aus der Pentalnarkose nach 30 Minuten, aus der durch Zyklopentadien nach 70 Minuten.<sup>2</sup>

1) A. Brissefont und A. Joanin, Sur l'action narcotique des carbures aliphatiques et sur les propriétés somnifères de la cholestérine, *Compt. rend. de la Soc. de Biol.* 71, 715 (1911).

2) Elfstrand, *I. c. s. S.* 67, Anm. 1.

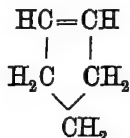
Zyklopentadien übt fernerhin eine Wirkung auf die Muskulatur aus. Schon nach kurzdauernder Inhalation macht sich beim Frosch eine eigentümliche Steifigkeit der willkürlichen Muskeln (Krampfstarre) bemerkbar, die nach Aussetzen der Zufuhr wieder verschwindet. Bei weiterem Verweilen in den Dämpfen tritt allmählich totale Starre ein und die elektrische Reizbarkeit wird stark herabgesetzt bis aufgehoben. Auch auf das Herz wirkt Zyklopentadien ein, indem es (beim Frosch) die Zahl und Energie der Herzschläge vermindert. Dieser Effekt macht sich schon vor dem Eintritt der Narkose bemerkbar. Längere Einwirkung der Dämpfe hat systolischen Stillstand zur Folge.

Auf den Warmblüter wirkt Zyklopentadien ebenfalls betäubend. Kaninchen lassen sich narkotisieren bis zur fast vollständigen Aufhebung der Reflexe. Gleichzeitig wird die Atemfrequenz stark herabgesetzt, wie unter dem Einfluß aliphatischer Narkotica. Im weiteren Verlauf der Einwirkung treten heftige allgemeine Krämpfe auf. Dosen von 1,5 g pro Körperkilo töten die Tiere nach vier Stunden unter heftigen Krämpfen. 0,5 g pro Körperkilo bewirken noch keine Narkose.

Das Auftreten von Krämpfen ist von ganz besonderem Interesse. Dadurch kommt Zyklopentadien dynamisch den aromatischen Verbindungen gleich. Andererseits steht es durch den Besitz narkotischer Eigenschaften den aliphatischen Körpern nahe. Es verhält sich somit wie Benzol, das auch die Eigenschaften beider Gruppen in sich vereint.

Da, wie wir schon mehrfach gesehen haben, ungesättigte Verbindungen sich qualitativ gleich verhalten wie gesättigte, sie nur quantitativ übertreffen, sind wir berechtigt anzunehmen, daß auch die eingangs des Kapitels erwähnten gesättigten zyklischen Verbindungen pharmakodynamisch dem Zyklopentadien gleichkommen. Wird dieser Schluß durch das Experiment bestätigt, so hätten wir die hydrierten karbozyklischen Verbindungen wie chemisch so auch pharmakologisch als Übergangsstufe von den aliphatischen zu den aromatischen Verbindungen anzusehen (alicyklische Verbindungen). Im weiteren ließe sich die Gesetzmäßigkeit ableiten, daß allen Ringsystemen eine Reizwirkung auf die motorischen Apparate (Krampfwirkung) eigen ist.

Es wäre von besonderem Interesse, zu erfahren, wie sich Zyklopenten



verhält.

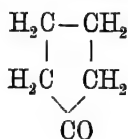
### b) Zyklische Ketone

Die den im vorigen Abschnitt angeführten Verbindungen entsprechenden Ketone bewirken gleich den sauerstofffreien zyklischen

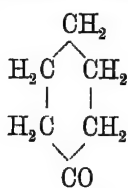
Kohlenwasserstoffen zentrale motorische Lähmung, verbunden mit Verlangsamung der Respiration, außerdem gesteigerte Erschöpfbarkeit der motorischen Nervenendigungen.<sup>1</sup> Bei letalen Dosen erfolgt der Tod durch Atemstillstand. Auf die Reflexerregbarkeit haben sie angeblich keinen Einfluß. Am Frosch vermehren sie die Hautsekretion.

Es ist anzunehmen, daß der lähmenden Wirkung eine erregende vorausgeht, die jedoch bei den niederen Gliedern der Reihe nicht zum Ausdruck kommt. Sie tritt dagegen hervor bei geeigneter Substitution, wie wir später (Kap. Terpenketone) sehen werden.

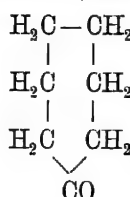
Die Wirkungsintensität der zyklischen Ketone nimmt mit der Größe des Ringes zu, sie wächst vom Zyklopentanon (I), über das Zyklohexanon (II) (Pimelinketon) zum Zykloheptanon (Suberon) (III):



I.



II.



III.

Die respektiven minimalen tödlichen Dosen sind beim Frosch pro 100 g Körpergewicht 0,3, 0,19 und 0,13 g, bei der Maus 0,26, 0,13 und 0,1 g.

Neben der quantitativen Steigerung ist eine qualitative Veränderung insofern zu konstatieren, als eine Verschiebung im Verhältnis der einzelnen Wirkungen bei den verschiedenen Gliedern besteht. So ist die zentrallähmende Wirkung im Verhältnis zum erschöpfenden Effekt auf die motorischen Nervenendigungen beim Pentanon weit stärker als beim Hexanon und bei diesem stärker als beim Suberon.

Die zentrallähmende Wirkung der zyklischen Ketone ist bei den Säugetieren sehr ausgesprochen.<sup>2</sup> Bei geeigneten Dosen erzeugen sie tiefen Schlaf mit komatösem Charakter.

### c) Hydroaromatische Verbindungen

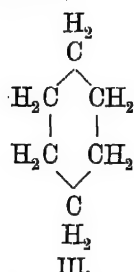
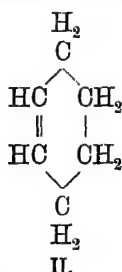
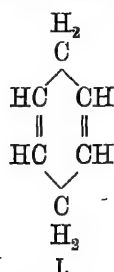
(Hydrozyklische, alizyklische Verbindungen)

Die hydrierten einfachen Benzolderivate sind lauchartig, zum Teil auch nach Petroleum riechende Flüssigkeiten, die sich chemisch wie Olefine verhalten, zugleich aber auch, namentlich die partiell hydrierten, an manche Glieder der Terpengruppe erinnern.

1) C. Jacobj, Hayashi und Szubinski, Untersuchungen über die pharmakologische Wirkung der zyklischen Isoxime der hydroaromatischen Kohlenwasserstoffe unter vergleichender Berücksichtigung der entsprechenden zyklischen Ketone, Imine und Oxime, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. **50**, 199 (1903).

2) Siehe auch E. Filippi, Arch. di farmacol. speriment. **17**, 178 (1914) (cit.).

Von diesen Verbindungen seien genannt Dihydrobenzol (Zyklohexadien),  $C_6H_8$  (I), Tetrahydrobenzol (Zyklohexen),  $C_6H_{10}$  (II), Hexahydrobenzol (Zyklohexan, Hexamethylen),  $C_6H_{12}$  (III)



Diese Produkte wirken wie Benzol. Sie erzeugen klonische Zuckungen und Lähmung der sensiblen und motorischen Apparate.

Zyklohexan schädigt, wie Versuche am isolierten Kaninchenherzen zeigen<sup>1</sup>, die Herzstätigkeit, bewirkt Irregularität der Herzschlagfolge und schließlich Stillstand in Diastole.

Von weiteren Produkten sind zu nennen: Dihydrotoluol,  $C_6H_7CH_3$ , Tetrahydrotoluol (*Δ'*-Methylzyklohexen), Hexahydrotoluol (Methylzyklohexan),  $C_6H_{11} \cdot CH_3$ , Hexahydroxylol (Dimethylzyklohexan),  $C_6H_{10}(CH_3)_2$ , Trimethylzyklohexan, Hexahydro-*ψ*-kumol (Hexahydrotrimethylbenzol, Nononaphten),  $C_6H_9(CH_3)_3$ . Sie lehnen sich physiologisch alle dem hydrierten Benzol an. Doch sind sie nicht systematisch geprüft worden. Ihr Studium wäre mit Rücksicht auf den Einfluß der Doppelbindung auf die Wirksamkeit nicht ohne Interesse.

Von den Hydroprodukten der Naphthalinreihe sind Tetrahydro- und Dekahydronaphthalin untersucht worden. Ersteres bewirkt in einer Menge von 1 cem pro Kilo beim Kaninchen tiefe Narkose.<sup>2</sup>

Die Hydroanthracene sind physiologisch nicht untersucht. Dagegen liegen Mitteilungen über Hydrophenanthrene vor. Es läßt sich eine Abnahme der Wirkungsintensität mit zunehmender Hydrierung vom nicht hydrierten Produkt an über das Di-, Tetra-, Hexa-, Okto-, Dekab- bis zum Dodekahydrophenanthren nachweisen.<sup>3</sup> Dosen von 0,5 g in Öl gelöst Fröschen beigebracht bewirken für das nicht hydrierte Phenanthren Tod nach drei Tagen, für das Di- und Tetrahydroprodukt nach fünf Tagen, für das Oktohydroprodukt nach zehn Tagen und für das Dekahydroderivat nach 25 Tagen, während nach Injektion des Dodeka-

1) A. Brissemoret und J. Chevalier, Recherches sur l'action pharmacodynamique du cyclohexane et de quelques-uns de ses dérivés, *Compt. rend. de l'Ac. des sciences* **147**, 217 (1908).

2) Brissemoret, Sur les propriétés narcotiques des hydrures de naphthalène, *Compt. rend. de la Soc. de Biol.* **69**, 597 (1910).

3) H. Hildebrandt, Zur Pharmakologie des Phenanthrens und seiner Hydroderivate, *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.* **59**, 140 (1908).

hydrophenanthrens Tod überhaupt nicht eintritt. Beiläufig sei erwähnt, daß in der gleichen Reihenfolge der Siedepunkt der Produkte abnimmt.

Das maximal hydrierte Produkt, das Dodekahydrophenanthren, ist selbst in Gaben von 0,7 g beim Frosch ohne akute Wirkung. 0,3 g einer weißen Maus subkutan beigebracht sind ebenfalls wirkungslos.

Auf intraperitoneale Injektion bewirkt Hexahydrophenanthren in Dosen von 0,8 ccm pro Kilo Tier beim Kaninchen zweistündige Narkose, von der sich das Tier vollständig erholt.<sup>1</sup> 2 ccm pro Kilo bewirken beim Meerschweinchen tiefe Narkose, die in Tod übergeht.<sup>2</sup>

Ähnlich wirkt Oktohydrophenanthren.

Die Einführung einer Hydroxylgruppe unter Bildung zyklischer Alkohole verstärkt die physiologische Wirksamkeit. Zylohexanol,  $C_6H_{11} \cdot OH$ , übertrifft Zylohexan. Das tritt namentlich gegenüber dem isolierten Herzen hervor.<sup>3</sup> Der Eintritt mehrerer Hydroxyle schwächt sie wieder ab. Quercit,  $C_6H_7(OH)_6$  und Inosit (Hexahydroxylbenzol),  $C_6H_6(OH)_6$ , stehen dem Zylohexan nach.

Die Einführung einer Karboxylgruppe in diese Verbindungen schwächt, wie immer, die physiologische Wirksamkeit ab oder hebt sie auf.

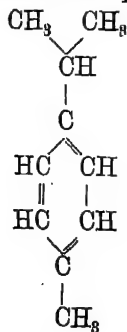
Hexahydrotetraoxybenzoësäure (Chinasäure),  $C_6H_7(OH)_4 \cdot COOH$ , ist physiologisch indifferent.

#### d) Alkylierte hydroaromatische Verbindungen (Terpene)

Hierher gehört eine Gruppe von Substanzen, die sich durch einen ziemlich ausgesprochenen Mangel an grobchemischen Affinitäten auszeichnen. Sie bilden Bestandteile der im Pflanzenreich weit verbreiteten ätherischen Öle. Wir unterscheiden einfache Kohlenwasserstoffe und deren Derivate.

##### α) Einfache Kohlenwasserstoffe (Terpene im engeren Sinne).

Unter diesen sind folgende von p-Kymol (Isopropyl-p-methyl-



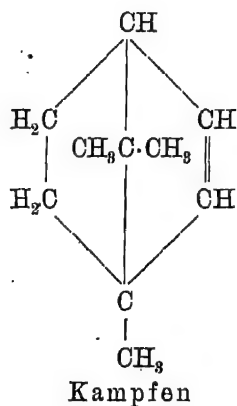
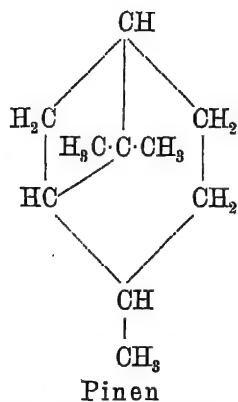
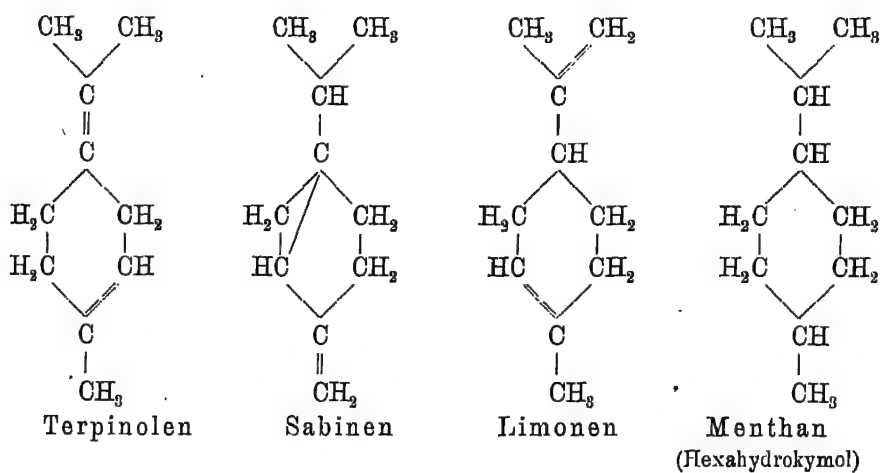
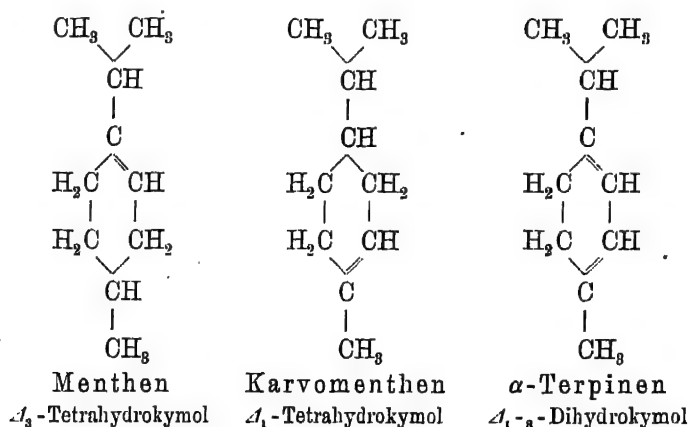
1) A. Brissemoret und A. Joanin, Contribution à l'étude de l'action physiologique des bases organiques, *Compt. rend. de l'Acad. des Sciences* **151**, 1151 (1910).

2) A. Brissemoret, Contribution à l'étude de l'action physiologique des hydrures de phénanthrène, *Compt. rend. de la Soc. de Biol.* **63**, 10 (1910).

3) Brissemoret et Chevalier, *l. c.* S. 239, Ann. 1.



benzol) sich ableitende, d. h. mehr oder weniger stark hydrierte Kymole darstellende Verbindungen untersucht:



Sie haben alle (mit Einschluß des Kymols, siehe dieses S. 170) eine örtliche Reizwirkung von allerdings nur geringer Intensität. Diese macht sich auch auf das Zentralnervensystem (Gehirn, verlängertes Mark und Rückenmark) geltend, das zunächst erregt, im weiteren Verlauf in lähmendem Sinne beeinflußt wird.<sup>1</sup> Es machen sich zunächst motorische Erregung und Krampfwirkung geltend, später allgemeine Lähmung.

Die Wirkung auf das Zentralnervensystem ist bei peroraler oder subkutaner Applikation im allgemeinen nur gering. Doch rührt dies nur von der langsamen Resorption her, denn werden Dämpfe inhaliert, in welcher Form die Aufnahme in die Blutbahn viel rascher erfolgt, so kann es in sehr kurzer Zeit zu starken Krämpfen kommen.

In geeigneter Dosis, beziehungsweise im Beginn der Einwirkung rufen manche der erwähnten Substanzen, z. B. Pinen, der Hauptbestandteil des Terpentins, sowohl beim Warm-, wie beim Kaltblüter Narkose hervor.

Die örtliche Reizwirkung auf die Gewebe macht sich für die Terpene auch in der Weise geltend, daß sie bei subkutaner Applikation eine Anziehung auf weiße Blutkörperchen ausüben und Eiterung hervorrufen.

Auf das isolierte Froschherz wirken Terpinen, Menthen und Menthan wie Kymol ein. Sie lähmen es nach einem mehr oder minder deutlichen Stadium der Erregung.<sup>2</sup> Die Lähmung macht sich geltend in einer Verminderung des systolischen Effektes und Verlangsamung der Schlagfolge, ohne daß es selbst bei mehrstündiger Einwirkung zum Stillstande kommt. Bemerkenswert ist, daß auch in quantitativer Hinsicht kein Unterschied zwischen den verschiedenen stark hydrierten, im übrigen aber ganz gleich gebauten Substanzen besteht. So kommen sich in ihrem quantitativen Effekt auf das Herz Kymol, Dihydrokymol ( $\alpha$ -Terpinen) und Tetrahydrokymol (Menthen) ganz gleich. Dies widerspricht den sonstigen Erfahrungen über den Einfluß der ungesättigten Valenzen auf den Wirkungsgrad, indem, wie wir schon mehrfach gesehen haben, sonst Substanzen um so wirksamer sind, je weniger sie gesättigt sind. Es mag sein, daß hier Unterschiede in den physikalischen Eigenschaften sich geltend machen, wie das für die sauerstoffhaltigen Terpene nachgewiesen ist (siehe unten). Für Kampfen ist erwiesen, daß es die Funktionen des isolierten Froschherzens anhaltend steigert.

Von den vier bisher daraufhin untersuchten Terpenen, Kymol,  $\alpha$ -Terpinen, Menthen und Menthan, besitzt einzig  $\alpha$ -Terpinen hämolytische

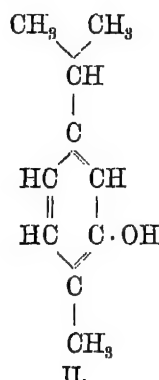
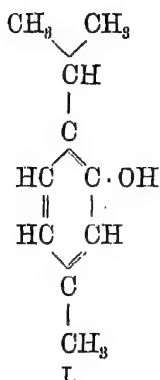
1) R. Geinitz, l. c. S. 73, Anm. 5.

2) H. Schwalb, Vergleichende Untersuchungen zur Pharmakologie der Terpenreihe, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 70, 71 (1912).

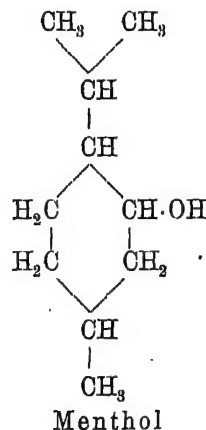
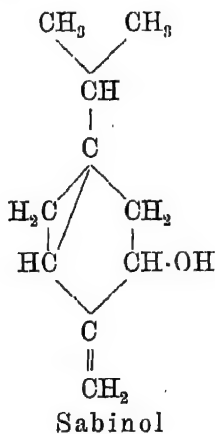
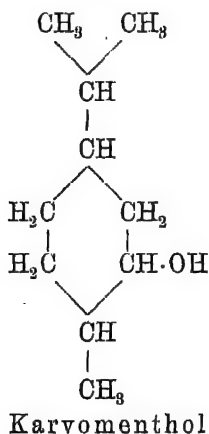
Wirkung<sup>1</sup>, während sie den drei anderen fehlt.<sup>2</sup>  $\alpha$ -Terpinen ist auch ein ausgesprochener Methämoglobinbildner. Es hat den Anschein, als ob die Methämoglobinbildung der Hämolyse vorausgehe, und sie veranlasse. Zu bemerken ist, daß Terpinen den Luftsauerstoff außerordentlich leicht aktiviert unter Bildung eines Superoxydes, so daß sich die Frage stellt, ob nicht hierin das abweichende Verhalten dieser Substanz gegenüber dem Blutfarbstoff zu suchen ist.

### $\beta$ ) Terpenalkohole

Die Terpenalkohole stehen zum Thymol (I), bzw. Karvakrol (II)

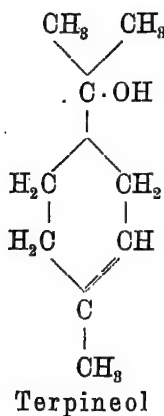
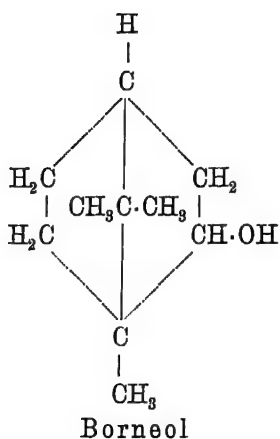


wie die im vorigen Abschnitt besprochenen Terpene sensu strictiori zum Kymol. Sie stellen sekundäre Alkohole dar. Unter ihnen sind folgende physiologisch geprüft worden.



1) N. Ishizaka, Über die hämolytische Wirkung von Terpenen, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 75, 194 (1914).

2) Die Angabe Heubners, daß Menthen hämolytisch wirke, ist später von ihm zurückgenommen worden. Siehe Ishizaka, s. Anm. 1.



Sie wirken den sauerstofffreien Terpenen qualitativ gleich, jedoch intensiver. Sie sind wasserlöslicher als diese.

Sie zeigen eine namhafte örtliche Reizwirkung auf die Gewebe und Schleimhäute. Im weiteren beeinflussen sie das Nervensystem.

Bei Kaltblütern (Fischen, Kröten, Fröschen) wirken Menthol, Karvakrol, Borneol und Terpeneol betäubend.<sup>1</sup> Dosen von 0,02 g in Emulsion subkutan beigebracht erzeugen bei Fröschen mittlerer Größe schlaffe Lähmung (Narkose), von der sich die Tiere völlig erholen.<sup>2</sup> Beim Warmblüter erregen Menthol, Borneol und Terpeneol in kleinen Gaben das Zentralnervensystem und zwar das Großhirn, das verlängerte Mark und die Reflexzentren des Rückenmarks.<sup>3</sup> Sie bewirken Erregungszustände, Reflexsteigerung, Blutdrucksteigerung, vermehrte Atemtätigkeit, Borneol, außerdem ausgesprochene epileptiforme Krämpfe. In großen Dosen (über 0,8 g auf das Körperkilo) folgt der Erregung Lähmung, die alle ergriffenen Teile des Zentralnervensystems, sowie das Sensorium befällt. Es resultiert neben Einstellung der willkürlichen und Reflexbewegungen, Aufhebung der Sensibilität, Abnahme der Atemtätigkeit und Sinken des Gefäßtonus. Auf noch größere Gaben bleibt die Erregung aus, es tritt gleich Lähmung ein.<sup>4</sup> Der Tod erfolgt durch Atemstillstand. Beim Menschen rufen schon wenige Kubikzentimeter einen Betäubungszustand hervor. Auf das Herz der Warmblüter, wie auf das isolierte Froschherz wirken Menthol und

1) A. Lapin, Zur Pharmakologie der Kamphergruppe und der ätherischen Öle, Inaug.-Diss., Jurjew (1891). — R. Matzel, Zur Pharmakologie der ätherischen Öle, Arch. internat. de Pharmacodyn. 14, 331 (1905).

2) R. Geinitz, l. c. S. 73, Anm. 5.

3) P. Pellacani, Zur Pharmakologie der Kamphergruppe, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 17, 369 (1883).

4) H. Hildebrandt, Über Synthesen im Tierkörper (II. Mittlg.), Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 45, 110 (1901).

Borneol in kleinen Dosen erregend<sup>1</sup>, in größeren, wie die sauerstofffreien Terpene, doch stärker als diese, lähmend.<sup>2</sup>

Beim Frosch lähmen Menthol, Borneol und Sabinol die peripheren Endigungen der motorischen Nerven.<sup>3</sup>

Für Borneol ist nachgewiesen, daß es temperaturherabsetzend wirkt.<sup>4</sup>

Die Terpenalkohole haben alle hämolytische Eigenschaften, am stärksten Karvakrol<sup>5</sup> und Thymol, dann folgen Menthol, Borneol und Sabinol.<sup>6</sup> Letzteres ist ein ausgesprochener Methämoglobinbildner, auch reizt es die Nieren.

Endlich ist zu bemerken, daß die Terpenalkohole antiseptisch wirken. Doch macht sich diese Wirkung in weit schwächerem Grade geltend als bei den analogen Phenolen. Menthol wirkt ca. fünfmal schwächer als Phenol und steht dementsprechend auch hinter dem Thymol weit zurück. Übrigens stehen die Terpenalkohole, als hydroaromatische Alkohole, in allen ihren physiologischen Eigenschaften den Phenolen nach, wie sie auch in chemischer Beziehung eher mit aliphatischen Verbindungen zu vergleichen sind. Hierin kommt der Einfluß der Hydrierung deutlich zum Ausdruck.

Unter den Terpenalkoholen finden Menthol und Borneol Verwendung in der Therapie.

Menthol (Pfefferminzkampher) wird zur äußeren und inneren Anwendung gebraucht. Äußerlich als schmerzstillendes und lokalanästhetisches Mittel bei Neuralgien, innerlich als Belebungsmittel. Es sind von ihm zahlreiche Derivate hergestellt, hauptsächlich Ester und Äther, in der Absicht Stoffe zu erhalten, denen die lokalirritierende Wirkung abgeht, bei Beibehaltung der übrigen Eigenschaften. Diese Verbindungen haben auch nicht mehr den scharfen Geschmack des Alkohols. Zu nennen sind:

Isovaleriansäurementholester (Validol), als Stimulans bei nervösen Leiden verwendet.

$\alpha$ -Bromisovaleriansäurementholester.

Äthylglykolsäurementholester:  $C_2H_5 \cdot O \cdot CH_2 \cdot COO \cdot C_{10}H_{18}$ , (Coryfin). Bei nervösen Leiden angewendet. Auch als antikatarrhalisches Mittel empfohlen. Nicht gefahrlos bei kleinen Kindern.<sup>7</sup>

1) Porchet et Chevalier, Bull. génér. de Therap. 149, 828 (1905).

2) R. Stockmann, The physiological action of Borneol. A contribution to the pharmacology of the camphor group, Journ. of Physiol. 9, 65 (1888). — Pellacani s. S. 244, Anm. 3. — A. Lippens, De l'action du camphre, de l'oxycamphre et du bornéol sur le cœur isolé de tortue etc. Ann. de la Soc. roy. des sciences méd. et natur. de Bruxelles 16, 275 (1907). — G. Joachimoglu, Vergleichende Untersuchungen über die Wirkungen des d-, l- und i-Kamphers, II. Mittlg.: Die Wirkung am isolierten Froschherzen (mit einem Anhang: Über die Herzwirkung des Menthols, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 80, 259 (1917).

3) Pellacani, l. c. s. S. 244, Anm. 3.

4) Stockmann, l. c. s. Anm. 2.

5) T. Sollmann, Experiments with carvacrol, Journ. of Pharm. and exper. Therap. 14, Nr. 3 (1919).

6) N. Ishizaka, l. c. s. S. 243, Anm. 1.

7) W. Koch, Über bedrohliche Zufälle bei Anwendung von Mentholpräparaten im Säuglingsalter, Münch. med. Wochenschr. (1909), April 17.

Salizylsäurementholester (Salimenthol).

Borsäurementholester (Estoral).

Glykokollmentholester, als schwach lokalanästhesierendes Mittel empfohlen.

Bromdiäthylelessigsäurementholester, als Sedativum empfohlen.

Valeriansäureborneolester (Bornyval).

Isovalerylglykolsäureborneolester,  $C_6H_5 \cdot COO \cdot CH_2 \cdot COO \cdot C_{10}H_{17}$ , (Neu-Bornyval).

Isovaleriansäureisoborneolester (Gynoval). Letztere alle als Analeptica im Gebrauch.

$\alpha$ -Bromisovaleriansäureborneolester (Valisan).

Bromdiäthylelessigsäureborneolester, als Sedativum empfohlen.

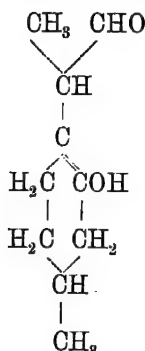
Salizylsäureborneolester.

Borsäureborneolester.

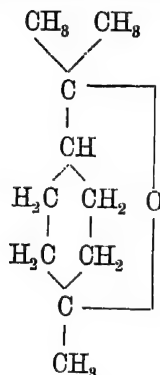
Bromzimtsäure-, bzw. Bromhydrozimtsäureborneolester, resp. -isoborneolester.

Dibromdihydrozimtsäureborneolester (Adamon),  $C_{10}H_{17} \cdot O \cdot OC \cdot CHBr \cdot CHBr \cdot C_6H_5$ .

Zu den Terpenalkoholen ist eine Gruppe von Verbindungen zu rechnen, die zyklische Alkohole darstellen, daneben aber auch eine Aldehydgruppe in einer Seitenkette enthalten. Hierzu gehört das „Diosphenol“,



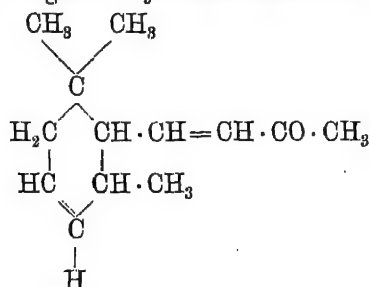
das in der Natur vorkommt. In Mengen von 0,2 g pro Kilo ist es ohne Wirkung.<sup>1</sup> Zineol, das einen Äther darstellt,



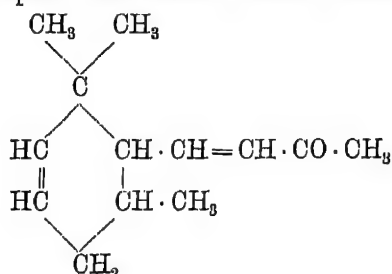
1) A. Brissemoret, Contribution à l'étude de l'action pharmacodynamique des composés organiques, Compt. rend. de la Soc. de Biol. 64, 253 (1908).

bewirkt beim Meerschweinchen Zittern und klonische und tonische Krämpfe.

Anhangsweise soll hier das Ionon behandelt werden, eine in der Seitenkette ein Keton tragende hydroaromatische Verbindung,



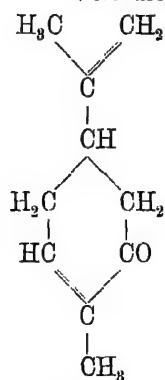
Es ist<sup>1</sup> in Dosen bis zu 0,6 g pro Kilo peroral bei Kaninchen ohne akute Wirkung. Beim Hund sind 0,13 g pro Kilo mehrere Tage hintereinander gereicht ohne Wirkung. Der Mensch erträgt mehrere Tage lang täglich fünf Tropfen reaktionslos. Sein Isomeres, das Iron,



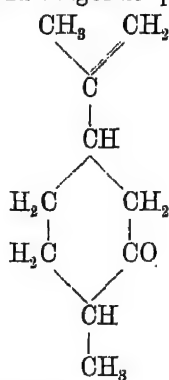
verhält sich gleich.<sup>1</sup>

### γ) Terpenketone

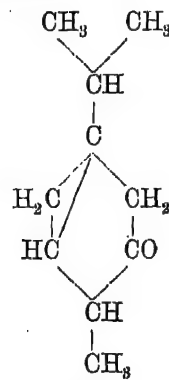
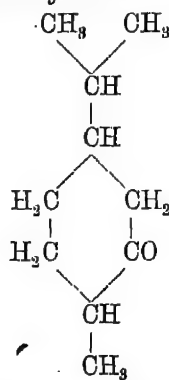
Von diesen sind folgende pharmakodynamisch untersucht:



Karvon

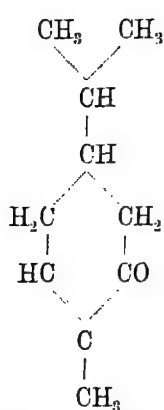
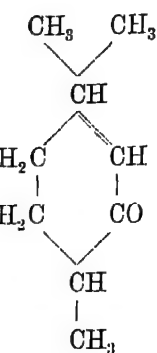
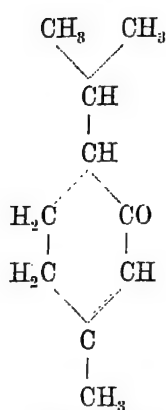


Dihydrokarvon Tetrahydrokarvon  
(Karyomenthon)

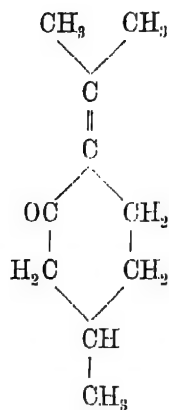


Thujon

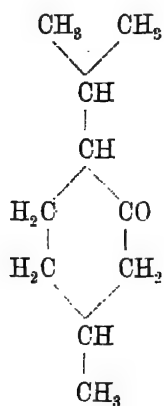
1) J. v. Mering in: Tiemann und Krüger, Über Veilchenaroma, Ber. d. deutsch. chem. Ges. 26, 2708 (1893).

Karvotanazon  $\alpha_1$ -Menthenon

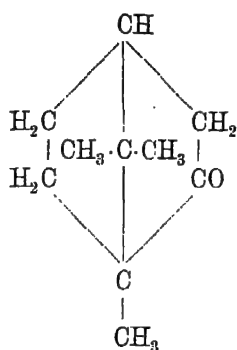
Karvenon



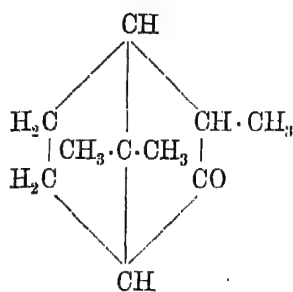
Pulegon



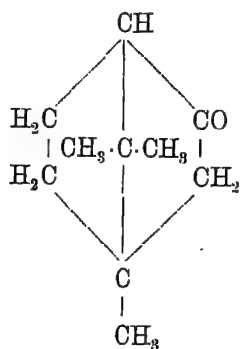
Menthon



Kampfer



Fenchon

Epikampfer ( $\beta$ -Kampfer)

Sie wirken alle den sauerstofffreien Terpenen und den Terpenalkoholen gleich, doch stärker als diese.

Wenn hierfür zweifellos die Ketonnatur verantwortlich zu machen ist, so muß doch andererseits erwähnt werden, daß die sauerstoffhaltigen



Terpene durchweg wasserlöslicher sind als die sauerstofffreien. Dieses Verhalten muß bei der Beurteilung der Wirksamkeit berücksichtigt werden, denn, wie gerade die Untersuchung der Terpenketone ergeben hat, sind die physikalischen Eigenschaften für das Zustandekommen des physiologischen Effektes von nicht unerheblichem Belang.

Die Terpenketone verhalten sich im allgemeinen wie die einfachen Ringketone. Sie erregen das Zentralnervensystem, speziell dessen motorischen Apparat, sind somit Krampfgifte. Bei stärkerer Einwirkung erfolgt Lähmung. Die beiden Stadien der Erregung und Lähmung kommen nicht bei allen Verbindungen dieser Klasse gleichermaßen zum Ausdruck, das eine oder andere ist bei den einen länger, bei den anderen kürzer, auch kann die Erregung ganz fehlen. Zum Teil hängt dies freilich nur von der Höhe der Dosen und vom Untersuchungsobjekt ab. Die in der Literatur zu findenden Angaben sind zu Vergleichszwecken nicht alle geeignet, da sie mit zu verschiedenen Quantitäten erhalten wurden. Beim Frosch lähmen die Terpenketone, wie die Terpenalkohole und einfachen zyklischen Ketone, die peripheren Endigungen der motorischen Nerven.

Karvon ruft beim Warmblüter starke Krämpfe hervor und ihnen folgt schon frühzeitig Lähmung<sup>1</sup>, in der bei hoher Dosierung der Tod erfolgen kann. Zur Erzeugung des Vergiftungsbildes sind beim Kaninchen Dosen von 0,5 g auf das Körperkilo notwendig. Beim Frosch wirkt es in Dosen von 0,04 g auf 100 g Tier in Emulsion subkutan verabreicht lähmend.<sup>2</sup>

Thujon wirkt beim Warmblüter stark krampferregend<sup>3</sup>, ohne jedoch Betäubung hervorzurufen. Es erregt besonders die lebenswichtigen Zentren des verlängerten Markes (Atmungs- und Vasomotorenzentrum) und die muskulomotorischen Apparate des Herzens, beschleunigt also die Atmung, steigert den Blutdruck und verstärkt die Herztätigkeit. In einem späteren Stadium der Vergiftung oder bei höherer Dosierung beeinflusst es sie in entgegengesetztem Sinne. Beim Frosch bewirkt es Krämpfe mit gesteigerter Reflexerregbarkeit<sup>4</sup>, danach Lähmung zentraler und peripherer Art. Ebenso hat es starke Herzwirkung. Es hebt den Muskarinstillstand des Froschherzens auf.<sup>5</sup>

$\Delta_1$ -Menthenon steigert die Herztätigkeit, setzt sie aber bei längerer Einwirkung herab und hebt sie bei hinreichender Dosierung voll-

1) H. Hildebrandt, Über das Verhalten von Karvon und Santalol im Tierkörper, Zeitschr. f. physiol. Chem. **36**, 441 (1902). — R. Matzel, l. c. s. S. 244, Anm. 1.

2) R. Geinitz, l. c. s. S. 73, Anm. 5.

3) H. Hildebrandt, l. c. s. S. 244, Anm. 4.

4) F. Jürss, Beiträge zur Kenntnis der Wirkungen einiger als Volksabortiva benutzter Pflanzen, Tannacetum, Thuja, Myristica, Stuttgart, Enke, 1904.

5) H. Hildebrandt, Zur Pharmakologie der Kampfergruppe, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. **48**, 451 (1902).

ständig auf. In Dosen von 0,05 g auf 100 g Tier subkutan wirkt es beim Frosch narkotisch.

Pulegön, das im Ring keine Doppelbindung hat, zeigt nur schwache Krampfwirkung.<sup>1</sup> Desgleichen das ebenfalls vollständig gesättigte Menthon.<sup>2</sup>

Kampfer, der gleichfalls ohne Doppelbindung ist, bei dem aber Isopropyl nicht als prosthetische Gruppe vorkommt, sondern in Form von Isopropyliden eine innere Brücke bildet, die zur Entstehung eines Doppelringssystems führt, wirkt stärker erregend als die übrigen Terpenketone. Er ist ein ausgesprochenes Krampfgift. Diese Wirkung macht sich schon in den kleinsten Dosen auf die Großhirnrinde bemerkbar. So vermag er die durch Chloralhydrat, Paraldehyd oder Alkohol bewirkte Narkose aufzuheben.<sup>3</sup> In größeren Dosen löst er klonische (epileptiforme) Krämpfe in den Extremitäten, und den mimischen und Kau-muskeln aus.<sup>4</sup> Auch in seiner Wirkung auf die reizerzeugenden Apparate des Herzens, sowie das Atem- und Vasomotorenzentrum ist Kampfer den übrigen Terpenketonen überlegen.<sup>5</sup> Beim Frosch hebt er den durch Muskarin hervorgerufenen Herzstillstand auf, ebenso wie er das durch Narkotika vergiftete Organ wieder zum kräftigen Schlagen bringt.<sup>6</sup> Beim Warmblüter und Menschen erhöht er die Leistungen des Herzmuskels, indem er die Schläge verstärkt unter Verminderung ihrer Zahl. Der Erfolg macht sich namentlich auf das geschwächte, kranke, ermüdete oder unter dem Einfluß eines Narkotikum stehende, seltener auf das gesunde und unter normalen Verhältnissen arbeitende Herz geltend. In

1) W. Lindemann, Über die Wirkungen des Oleum Pulegii, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 42, 356 (1899).

2) H. Hildebrandt, Über das Schicksal einiger zyklischer Terpene und Kampfer im Tierkörper, Zeitschr. f. physiol. Chem. 36, 452, (1902). — R. Matzel, l. c. s. S. 244, Anm. 1.

3) R. Gottlieb, Studien über die Wirkung des Pikrotoxins, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 30, 39 (1892).

4) Der Angriffspunkt liegt in den Großhirnhämisphären-(S. Morita, l. c. s. S. 174, Anm. 2).

5) O. Heubner, Über die Wirkung des Kampfers auf die Leistung des Froschherzen, Arch. d. Heilk. 11, 334 (1870). — E. Harnack und L. Witkowski, Pharmakologische Untersuchungen über das Physostigmin und Calabarin, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 5, 472 (1876). — C. Wiedemann, Beiträge zur Pharmakologie des Kampfers, ebenda 6, 222 (1876). — R. Maki, Über den Einfluß des Kampfers, Koffein, Alkohol auf das Froschherz, Inaug.-Diss., Straßburg (1884). — Wagner, Untersuchungen über die Wirkung des Kampfers und der Kampfersäure, Inaug.-Diss., Marburg (1889). — A. Lewin, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 27, 226 (1890). — E. Seligman, ebenda 52, 325 (1915). — R. Gottlieb, Zur Herzwirkung des Kampfers, Zeitschr. f. exp. Path. u. Therap. 2, 385 (1906). — A. Lippens, De l'action du camphre et de ses dérivés sur le coeur de tortue etc., Arch. intern. de Pharmacodyn. 21, 119 (1911).

6) A. Böhme, Über die Wirkung des Kampfers auf das durch Chloralhydrat vergiftete Froschherz, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 52, 346 (1905).

größeren Dosen lähmt er es. Bemerkt mag werden, daß unter seiner Einwirkung (wohl im Gefolge der Blutdruckerhöhung im großen Kreislauf) die Lungengefäße sich erweitern.<sup>1</sup>

Die Atem- und Vasomotorentätigkeit werden kräftig beeinflusst. Das zeigt sich deutlich in der Narkose, wenn beide geschwächt sind. Sie werden dann prompt gehoben. Lähmungserscheinungen seitens der Skelettmuskulatur treten nach Kampferdarreichung in der üblichen Form beim Warmblüter kaum auf. Wohl wird aber bei rascher Resorption, wie sie bei Einatmung von Kampferdämpfen erfolgt, das Atmungszentrum gelähmt und es tritt Tod durch Atemstillstand ein.<sup>2</sup>

Beim Frosch bewirkt Kampfer wie die übrigen Terpenketone Lähmung der peripheren Endigungen der motorischen Nerven.<sup>3</sup> Infolgedessen kommt es bei ihm nicht zur Ausbildung von Krämpfen. Auch kommt es sehr früh zur Lähmung des Rückenmarks.

Dem Kampfer ist wie vielen Krampfgiften eine temperaturherabsetzende Wirkung eigen.<sup>4</sup> Diese macht sich sowohl an der infektiösen Fieberhitze<sup>5</sup>, wie auch der Wärmestichhyperthermie<sup>6</sup> und der normalen Temperatur geltend. Es handelt sich dabei, wie experimentell erwiesen, um gesteigerte Wärmeabgabe im Gefolge von Dilatation der Hautgefäße. Letztere nimmt man als auf Reizung der Gefäßdilatoren beruhend an.

Dem Kampfer kommen ferner antiseptische Eigenschaften zu. Sie sind jedoch nur gering. Die Dosis minima letalis beträgt für den Frosch 0,03 g auf 100 g Tier, für den Warmblüter (Katze), bei intraperitonealer Zufuhr 0,4 g auf das Kilo.<sup>7</sup>

Kampfer hat auf das Wachstum und die Keimvorgänge der Pflanzen Einfluß. Kampferwasser steigert bei kurzer Einwirkung die Keimkraft von Pflanzensamen, bei längerer hemmt er sie.<sup>8</sup> Desgleichen bewirkt er eine Steigerung der Empfindlichkeit gegen mechanische Reize. Dagegen wirken Kampferdämpfe lähmend auf die bewegungsfähigen Organe der Pflanzen.<sup>9</sup>

---

1) E. Liebmann, Experimentelle Untersuchungen über den Einfluß des Kampfers auf den kleinen Kreislauf, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 68, 59 (1912).

2) W. Heubner, Über die Wirkung des Kampfer und Kampfen, Zeitschr. f. die ges. experim. Med. 1, 267 (1913).

3) Hoffmann, Beiträge zur Kenntnis der physiologischen Wirkung des Kampfers, Inaug.-Diss., Dorpat (1866). — H. Hildebrandt, l. c. s. S. 249, Anm. 5.

4) Hoffmann, s. Anm. 3. — C. Binz, Über die Wirkungen ätherischer Öle, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 5, 108 (1876).

5) Baum, Inaug.-Diss., Bonn (1872).

6) Hayashi, s. bei den zyklischen Isoximen.

7) G. Joachimoglu, Vergleichende Untersuchungen über die Wirkungen des d-, l- und i-Kampfers, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 80, 1 (1917).

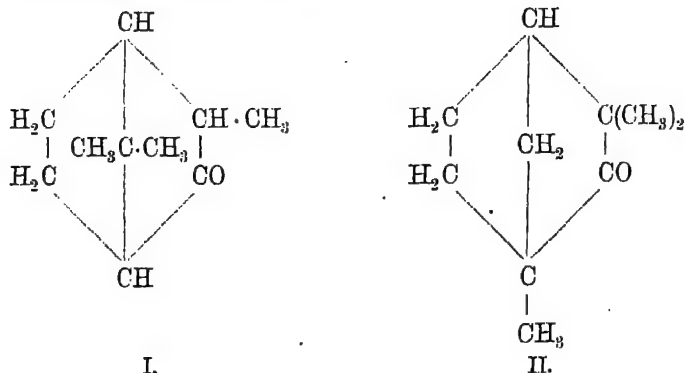
8) Burgermeister, Verhandlg. der zoolog.-bot. Ges. in Wien (1884).

9) C. Darwin, Insektenfressende Pflanzen.

Alle diese Beobachtungen beziehen sich auf den natürlichen d-Kampfer. Bezüglich der Unterschiede der Isomeren siehe später.

Der Epikampfer, der sich in seinem Bau vom Kampfer durch die verschiedene Stellung der Karbonylgruppe unterscheidet, wirkt (auf das Froschherz) wie Kampfer, aber schwächer.<sup>1</sup>

Fenchon, dessen Bau sich von dem des Kampfers nur durch die verschiedene Stellung der Methylgruppe am Ketonring unterscheidet (I), nach Semmler jedoch drei Methylgruppen am Hexanonring und als innere Brücke eine Methylengruppe enthält (II),



ist gleich dem Kampfer ein Krampfgift, doch in bedeutend geringerem Grade. Die Krämpfe sind weit schwächer und treten nur anfallsweise auf, dabei macht sich in den Pausen allgemeine Lähmung bemerkbar, in der die Tiere schließlich unter Atemstillstand zugrunde gehen. Auch auf das Herz ist die Wirkung geringer als beim Kampfer. Dem mit Muskarin vergifteten Froschherzen beispielsweise steht Fenchon wirkungslos gegenüber. Beim Frosch hat Fenchon gleich dem Kampfer lähmende Wirkung auf die peripheren Endigungen der motorischen Nerven.<sup>2</sup>

Die minimale tödliche Dosis liegt für den Frosch bei 0,06 g, für die Maus bei 0,2 g pro 100 g Körpergewicht.

Interessant ist das Verhalten der Terpenketone gegenüber einzelnen Organismen, das für einige Vertreter dieser Gruppe festgestellt ist.<sup>3</sup> Paramäcien werden je nach der Konzentration der Substanzen in ein kürzeres oder längeres Erregungsstadium versetzt, dem Lähmung folgt. Hierbei stellt sich heraus, daß die verschiedenen Produkte verschieden stark wirken und zwar die höher hydrierten stärker als die weniger hydrierten, z. B. Menthol stärker als Menthanon. In der Reihe Karvon, Dihydrokarvon, Tetrahydrokarvon, ist eine Zunahme der Wirk-

1) P. Leyden und R. v. d. Velden, Untersuchungen mit Kampfer und Kampferderivaten am Froschherzen, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 80, 1 (1917).

2) H. Hildebrandt, l. c. S. 249, Anm. 5.

3) H. Schwalb, l. c. S. 242, Anm. 2.

samkeit vom erstgenannten Körper über das Di- zum Tetrahydroderivat zu beobachten. Dieses Verhalten steht im Gegensatz zu der allgemeinen Erfahrung, nach der ungesättigte Verbindungen ihre gesättigten Homologen an Wirksamkeit übertreffen, und die Wirkungsstärke mit dem Sättigungsgrade abnimmt. Es wäre daher à priori zu erwarten gewesen, daß das Dihydrokarvon das Karvon übertreffe und das Tetrahydroprodukt dem Diderivat überlegen sei. Es zeigt sich nun, daß in der gleichen Reihenfolge wie die Wirksamkeit zunimmt, die Fähigkeit der Substanzen, die Oberflächenspannung des Wassers herabzusetzen, steigt, woraus zu entnehmen ist, daß der relative Wirkungsgrad im wesentlichen von der Oberflächenspannungserniedrigung, d.h. von physikalischen Verhältnissen, die damit in irgendeinem Konnex stehen, abhängig ist.

Diese Reihe liefert somit ein prägnantes Beispiel dafür, wie die physikalischen Eigenschaften der Stoffe ihr pharmakodynamisches Verhalten beeinflussen und sogar beherrschen können.

Eine solche Beeinflussung läßt sich für die Terpenketone nicht gegenüber allen Zellen bzw. Organen oder Organfunktionen nachweisen.

Gegenüber dem isolierten Froschherzen finden wir z. B. keinen Unterschied zwischen den verschieden stark hydrierten Verbindungen. Sie verhalten sich in ihrer Wirkungsintensität vollkommen gleich. Das gilt auch speziell in der Reihe: Karvon, Dihydrokarvon, Tetrahydrokarvon. Wohl ist aber zu bemerken, daß, wie wir schon gesehen haben, die sauerstoffhaltigen Verbindungen die sauerstofffreien an Wirksamkeit um das vielfache übertreffen, und erstere sich gegenüber den letzteren durch eine viel größere Wasserlöslichkeit auszeichnen. Auch hier mögen also physikalische Momente wesentlich ausschlaggebend sein.

Die Bedeutung der physikalischen Eigenschaften kommt wiederum deutlich zum Ausdruck gegenüber den roten Blutkörperchen. Die Terpenketone wirken alle hämolytisch, doch unterscheiden sie sich voneinander in ihrem Wirkungsgrad. Ordnet man die Produkte nach letzterem, so beobachtet man, daß in der Reihe der flüssigen Ketone mit deren Zunahme die Wasserlöslichkeit abnimmt.<sup>1</sup> Ferner ergibt sich, daß die Oberflächenspannung gleich wirksamer Lösungen nahezu gleich ist.

In folgender Tabelle sind diese Verhältnisse ziffernmäßig niedergelegt. In der ersten Kolumne ist die Grenzkonzentration eingezeichnet, bei der Hämolyse eintritt. Sie stellt den reziproken Wert der Wirksamkeit dar. In der zweiten sind die Werte der Wasserlöslichkeit in Millimol pro Liter ausgedrückt, in der dritten, die der Oberflächenspannungserniedrigung der wässerigen Lösungen.

1) Diese Regel darf nicht verallgemeinert werden. Sie gilt nur innerhalb einer und derselben Reihe. Schon beim Übergang zu den sauerstofffreien Terpenen gilt sie nicht mehr, indem die Ketone wasserlöslicher sind als jene und sie dennoch an Wirksamkeit übertreffen. Dort sind eben wieder andere Momente entscheidend.

Substanz	Hämolytische Grenzkonzentration in Millimolen im Liter	Wasserlöslichkeit in Millimol pro Liter	Oberflächenspannungsniedrigung
Menthenon . . . . .	3,95	15,1	0,82
Karvenon . . . . .	3,82	14,5	0,82
Karvon . . . . .	3,34	8,8	0,85
Dihydrokarvon . . . .	2,96	6,8	0,82
Korvotanazeton . . . .	2,24	5,8	0,83
Menthon . . . . .	1,95	4,5	0,82
Tetrahydrokarvon . . .	1,62	3,9	0,83

Der Parallelismus hört auf, sobald man die Reihe der sehr ähnlich konstituierten flüssigen Ketone verläßt. Er läßt sich nicht auf den Kampfer ausdehnen. Die Veränderungen im chemischen Bau, die den letzteren vor den anderen Ketonen auszeichnen, die Brückenbindung, genügen also schon, um das Verhältnis der Wirksamkeit zur Kapillaraktivität zu ändern.

In der Reihe der flüssigen Ketone kommt wieder dasselbe Verhältnis zwischen Wirkungsgrad und Hydrierung wie bei den sauerstofffreien Terpenen zum Ausdruck. Mit dem Sättigungsgrad des Moleküls nimmt der Wirkungsgrad zu. Mit jenem nimmt eben hier wie dort die Wasserlöslichkeit ab, dementsprechend nimmt die relative Lipoidlöslichkeit (der Verteilungskoeffizient zwischen Öl und Wasser) zu, da die Löslichkeit in Öl gleich bleibt.

Bemerkt mag werden, daß Kampfer weniger stark hämolytisch wirkt als das gleich stark hydrierte Tetrahydrokarvon. Es hat also die Brückenbindung einen herabmindernden Einfluß auf den Wirkungsgrad. Das gleiche Verhältnis findet sich, wie bereits angeführt, auch bei den Alkoholen. Borneol steht dem Menthol in seiner Wirksamkeit nach.

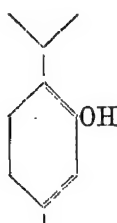
Des weiteren soll bemerkt werden, daß bei gleichem molekularem Aufbau der Alkohol stärker hämolysiert als das Keton, z. B. Borneol stärker als Kampfer, Menthol stärker als Menthon.

Endlich ist anzuführen, daß unter den Terpenketonen verschiedene Methämoglobinbildung veranlassen. Am stärksten tun es Menthenon und Karvenon, dann folgt Karvon. Nur wenig wirksam sind Tetrahydrokarvon, Karvotanazeton und Dihydrokarvon, und noch weniger Menthenon. Dem Kampfer und Borneol geht diese Fähigkeit ganz ab.

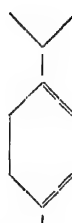
Frägt man sich, worauf der so bedeutende Unterschied im Verhalten der Terpenketone beruht, so fällt zunächst auf, daß die beiden wirksamsten Substanzen, das Karvenon und Menthenon, sich vor allen anderen dadurch auszeichnen, daß bei ihnen im Terpenring die Carbonylgruppe durch eine CH-Gruppe mit einer Doppelbindung verknüpft ist. Diese Substanzen lassen sich nun auch, worauf nachgewiesenermaßen auch ihre kapillaraktiven Eigenschaften hindeuten, als hydroxylierte  $\alpha$ -Terpinene, also Alkohole mit konjugierten Doppelbindungen, auffassen, entsprechend folgender Formulierung:



Karvenon



Menthonen


 $\alpha$ -Terpinen

$\alpha$ -Terpinen ist aber, wie wir gesehen haben, ein ausgesprochener Methämoglobinbildner und zwar besitzt es unter allen sauerstofffreien Terpenen allein diese Eigenschaft. Sie rührt von seinem Vermögen her, mit dem Luftsauerstoff Peroxyde zu bilden. Den beiden genannten Stoffen dürfte diese Fähigkeit auch zukommen und somit ihre Oxydationswirkung ungezwungen sich erklären lassen.

Die Substanzen ohne Doppelbindung, die am wenigsten der Bildung intermediärer oxydierenden Derivaten fähig sind, wirken am schwächsten.

Es wäre endlich der Einfluß der Stereoisomerie auf den Wirkungsgrad der Terpenketone zu besprechen. Hierüber sind eingehende Untersuchungen am Kampfer angestellt worden, doch haben sie kein eindeutiges Resultat zutage gefördert. Fest steht, daß in qualitativer Hinsicht alle drei Isomeren, der d-Kampfer (Japankampfer, Laureol), der l-Kampfer (Matricariakampfer) und der synthetisch (aus Terpentinöl) gewonnene r-Kampfer, einander gleichkommen. Wohl gehen aber die Meinungen in bezug auf quantitative Unterschiede auseinander. Nach den einen Befunden soll l-Kampfer wirksamer (auf das Herz und das Nervensystem) sein als d-Kampfer und der r-Kampfer in der Mitte stehen<sup>1</sup>, nach andern soll die d-Form der r-Form ziemlich gleichkommen, die l-Verbindung dagegen hinter ihnen zurückstehen<sup>2</sup>, nach noch anderen sollen die beiden optisch aktiven Formen wirksam, die razemische dagegen wirkungslos sein<sup>3</sup> und nach wiederum anderen kommen sich alle drei Formen gleich.<sup>4</sup> Die Verschiedenheit der Resul-

1) A. Langgarrd und A. Maass, Über razemischen Kampfer, Therap. Monatsh. (1907), 573.

2) J. Hämläinen, Zur Pharmakologie der Stereoisomerie bei dem asymmetrischen Kohlenstoff: Über die Wirkung des d-, r- und l-Kampfers auf das durch Chloral vergiftete Froschherz, Skand. Arch. f. Physiol. 21, 64 (1909).

3) P. Leyden und R. v. d. Velden, l. c. S. 252, Anm. 1.

4) G. Joachimoglu, Vergleichende Untersuchungen über die Wirkungen des d-, l- und i-Kampfers, I. Mittlg. Die Giftwirkung bei der Katze, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 80, 1 (1917); II. Mittlg. Die Wirkung am isolierten Froschherzen (mit einem Anhang: Über die Herzwirkung des Menthols), ebenda 80, 259 (1917). — H. Sassen, Vergleichende Untersuchungen über die Wirkung einiger Kampferarten (Laurineen-Kampfer, synthetischer Kampfer, Borneol, Isoborneol), Inaug.-Diss., Bern (1909). — Bachem, Zur Anwendung des synthetischen Kampfers, Med. Klinik (1915), Nr. 15, 425.

tate rührt von Unterschieden in der verwendeten Versuchstechnik her, die durchaus nicht überall einwandfrei ist. Am einwandfreisten dürfte die jener Versuche sein, die zur letzterwähnten Anschauung führten. Weitere Untersuchungen sind jedenfalls zur Klärung notwendig. Auch die antiseptischen Eigenschaften sollen bei allen drei Isomeren gleich sein.<sup>1</sup>

Unter den Terpenketonen findet der Kampfer am meisten Verwendung in der Therapie. Er wird als allgemeines Analeptikum und Herztonikum gebraucht. Dosis: dezigrammweise in Öl subkutan. Seine größten Nachteile sind sein penetranter Geruch und sein scharfer Geschmack, weiterhin seine lokal irritierende Wirkung. Auch ist seine Schwerlöslichkeit in Wasser nachteilig. Es sind darum mehrfache Derivate hergestellt, die ihn jedoch nicht zu verdrängen vermochten.

Unter diesen seien folgende genannt:

Äthylkampfer, gewöhnlicher Kampfer, dem eine Äthylgruppe angegliedert ist. Er soll keine erregende Wirkung auf das narkotisierte Froschherz haben.<sup>2</sup>

Das gleiche gilt angeblich für das Kamphenilol, das außer der dem gewöhnlichen Kampfer eigene freie Methylgruppe eine zweite, beide in  $\alpha$ - $\alpha'$ -Stellung zur Ketongruppe enthält.<sup>2</sup>

Monobromkampfer wirkt wie Kampfer, nur etwas schwächer, sowohl auf das Nervensystem, wie auf das Herz.<sup>3</sup> Er verstärkt seine Tätigkeit und soll den Blutdruck durch direkte Wirkung auf die Gefäßwandungen heben.

Er wird als Beruhigungsmittel verwendet.

Interessant ist, daß Jodkampfer die physiologischen Eigenschaften des Kampfers nicht besitzt und angeblich ungiftig ist. Das mag vielleicht nur an seiner Schwerlöslichkeit hängen.

Das im Organismus aus Kampfer entstehende Kampferol, ein Oxykampfer, der gleichzeitig Keton und sekundärer Alkohol ist, hat ungeschwächte Kampferwirkung auf das Nervensystem und das Herz<sup>2</sup>, ja vielleicht übertrifft es den Kampfer in mancher Beziehung. Es lähmt einen Frosch peripher in Gaben von 0,025 bis 0,03 g auf 100 g Tier intralymphal und bringt seine Respiration zum Stillstand. Auch das Rückenmark lähmt es. Bei kleineren Gaben erholt sich das Tier, bei größeren geht es zugrunde. Mitunter geht der Lähmung ein Stadium gesteigerter Reflexerregbarkeit voraus, die sich bis zur Reflexkrampf-

1) G. Joachimoglu, Vergleichende Untersuchungen über die Wirkungen des d-, l- und i-Kampfers, III. Mittlg. Die antiseptische Wirkung, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 80, 282 (1917).

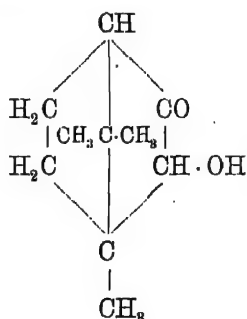
2) P. Leyden und R. v. d. Velden, l. c. s. S. 252, Anm. 1.

3) R. Peters, Experimentelle Beiträge zur Pharmakodynamik des Monobromkampfers, Inaug.-Diss., Dorpat (1880). — Pellacani, l. c. s. S. 244, Anm. 3. — Lippens, l. c. s. S. 245, Anm. 2.



wirkung steigert. Dieser Zustand hält aber nur kurze Zeit an. Auf die Herztätigkeit wirkt Kampferol wie Kampfer, verstärkend, es vermindert die Frequenz der Schläge und steigert ihre Energie. Ferner hebt es den Muskarinstillstand des Herzens auf, um es bei größeren Gaben zu lähmen. Beim Warmblüter erregt es gleich dem Kampfer das gesamte Zentralnervensystem. Die motorischen Erscheinungen an den Skelettmuskeln tragen jedoch mehr den Charakter von Konvulsionen, als von epileptiformen Krämpfen wie nach Kampfer. Die Respirationstätigkeit wird gesteigert, desgleichen der Blutdruck und die Herzaktion wird gehoben im gleichen Sinne wie beim Kaltblüter, d. h. die Frequenz der Schläge nimmt ab und ihre Energie zu.

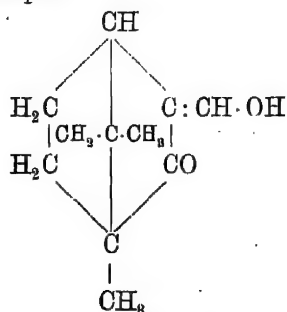
Im Gegensatz zum Kampferol hat der durch Reduktion von Kampferchinon außerhalb des Organismus entstehende Oxykampfer



keine erregende Wirkung auf das Nervensystem, trotzdem er an Wasserlöslichkeit dem Kampfer überlegen ist. Auch das Herz läßt er unbeeinflusst. Den Muskarinstillstand des Froschherzens hebt er nicht auf. Auf das Atemzentrum wirkt er sogar beruhigend.

Oxykampfer ist unter der Marke Oxaphor als Beruhigungsmittel in den Handel gekommen. Auch zur Bekämpfung von Dyspnoe und bei Keuchhusten ist er seiner sedativen Wirkung wegen empfohlen worden.<sup>1</sup>

#### Oxymethylenkampfer

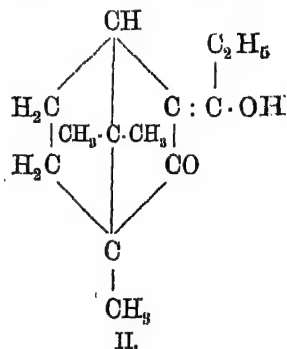
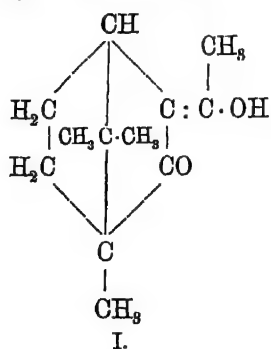


1) M. Schreiner, Über den heutigen Stand der Keuchhustenbehandlung usw., Therap. Monatsh. (1903), 294. — Heinz u. Manasse, Oxykampfer, ein Antidyspnoicum, Deutsch. med. Wochenschr. (1897), Therap. Beil. 41.

Oswald, Chem. Konst. u. pharm. Wirkg.

hat keine Krampfwirkung, sondern erzeugt sogleich zentrale Lähmung, ebenso wirkt er lähmend auf das Herz.<sup>1</sup>

Oxyäthyliden- (I) und Oxypropylidenkampfer (II)

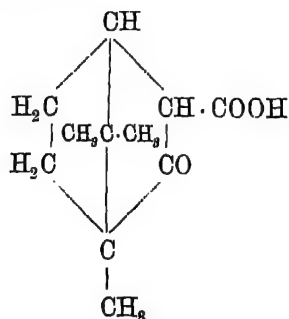


zeigen wieder typische Kampferwirkung. Dies dürfte mit der bei den höheren Homologen verschwindenden Säurenatur der Hydroxylverbindung in Zusammenhang stehen.<sup>2</sup>

Kampferchinon,  $\text{C}_8\text{H}_{14} \begin{array}{l} \diagup \text{CO} \\ | \\ \diagdown \text{CO} \end{array}$ , wirkt dem Kampfer ähnlich.

Der Eintritt einer Karboxylgruppe in das Kampfermolekül schwächt, wie das allenthalben bei Kohlenwasserstoffverbindungen der Fall ist, seine physiologische Wirkung, bzw. hebt sie auf.

Kampferkarbonsäure,



zeigt nur geringe Wirkung auf die motorischen Apparate, sowie das Herz<sup>3</sup>, einzig die antithermische Wirkung ist erhalten, wenn auch in abgeschwächtem Grade.

Bei den Estern der Kampferkarbonsäure kommen die Kampferwirkungen wieder zum Vorschein, sind aber gegenüber der Stamm-

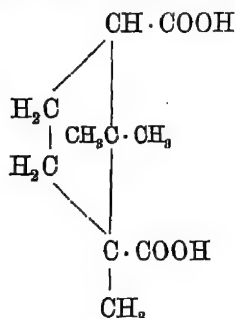
1) Lippens, l. c. s. S. 250, Anm. 5.

2) J. W. Brühl, Über das physiologische Verhalten einiger Kampferderivate, Ber. d. d. chem. Gesellsch. 37, 2178 (1904).

3) A. Lapin, l. c. s. S. 244, Anm. 1.

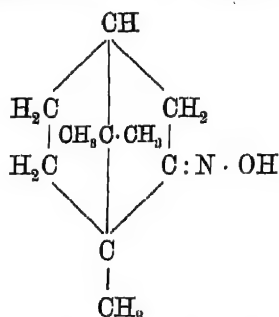
substanz abgeschwächt.<sup>1</sup> Die Wirksamkeit nimmt zu vom Methyl- über den Äthyl- zum Amylester. Es ist dies wohl mit der stufenweise erfolgenden Abschwächung der Säureeigenschaften der drei Verbindungen in Zusammenhang zu bringen.

Ganz aufgehoben sind die Kampferwirkungen bei der Kampfersäure<sup>2</sup>,



wie das aus deren Konstitution ohne weiteres verständlich ist, da wir es hier mit einem fünfgliedrigen Ringsystem ohne Ketonnatur, mit außerdem zwei Karboxylgruppen zu tun haben.

Kampferoxim,



steht in seinem Verhalten dem Kampfer ziemlich nahe.<sup>3</sup> Für den Warmblüter ist es ein starkes Krampfgift. Es ruft in Gaben von 0,25 g pro Kilo periodische epileptiforme Krämpfe hervor, in deren Zwischenräumen Zuckungen auftreten. In kleineren Dosen erregt es das Herz und das Vasomotorenzentrum, in größeren lähmt es beide.<sup>4</sup> 0,4 g pro Kilo sind tödlich für Meerschweinchen. Bei Kaltblüter lähmt es, wie Kampfer, das Rückenmark, läßt aber die peripheren Endigungen der motorischen Nerven intakt. Außerdem zeigt es eine eigenartige Wirkung auf die Skelettmuskulatur, die es zu maximaler Kontraktion bringt und deren Leistungsfähigkeit es herabsetzt. Auf das Herz übt es einen lähmenden Einfluß aus.

1) J. W. Brühl, Neuere Versuche mit Kamphokarbonsäure, Ber. d. d. chem. Gesellschaft. **35**, 3517. (1902). — Lippens, l. c. s. S. 250, Anm. 5.

2) J. Fujitani, Beiträge zur Pharmakologie der Kampfersäure, Arch. internat. de Pharmacodyn. **16**, 273 (1906).

3) Zehner, Über die Wirkung des Kampferoxims, Inaug.-Diss., Marburg (1892).

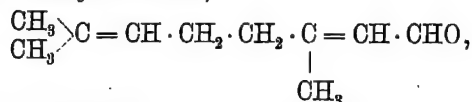
4) Lippens, l. c. s. S. 250, Anm. 5.

Wie sich hieraus ergibt, ist sowohl der Typus der Krämpfe, wie auch die Wirkung auf die peripheren Nervenendigungen ein anderer als beim Kampfer.

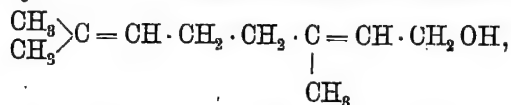
Camphoglukuronsäure, eine glukosidartige Verbindung von Kampfer und Glukuronsäure, in welche der Kampfer im Organismus übergeht, hat keine Krampfwirkung mehr.

Zu erwähnen ist noch, daß kettenförmige Isomere von zyklischen Terpenen (olefinische Terpene) qualitativ gleich wirken wie diese und sie sogar an Wirkungsintensität übertreffen.<sup>1</sup>

So ist der Aldehyd Citral,



wirksamer als Zyklocitral<sup>2</sup> und der Alkohol Geraniol,



und das isomere Nerol wirksamer als Zyklogeraniol. Kaninchen vertragen tagelang täglich 5 ccm peroral symptomlos, während Citral schon in erheblich kleineren Dosen zentrale Lähmung und Schädigung der peripheren motorischen Nerven herbeiführt. Geraniol bewirkt bei weißen Mäusen in Dosen von 0,05 g subkutan beigebracht nach wenigen Minuten taumelnden Gang, Abliegen auf die Seite und einige Stunden anhaltende Betäubung. Das gleiche tut das isomere, gleichfalls aliphatische Nerol in gleicher Dosis. Zyklogeraniol hat in der Dosis von 0,05 g keinerlei Wirkung, erst die vierfache Menge (0,2 g) ruft einen ähnlichen Betäubungszustand hervor.<sup>3</sup>

Dieses Verhalten ist auffallend und steht im Gegensatz zu den Erfahrungen bei anderen Gruppen, wo zyklische Verbindungen die kettenförmigen an Wirksamkeit übertreffen. Zweifellos spielen die chemischen Eigenschaften dieser Körper eine besondere Rolle, die sie befähigen sehr leicht eine Ringschließung einzugehen. Dieser Schluß ist um so naheliegender, als sich ihre Wirkung qualitativ von der der zyklischen Verbindungen nicht unterscheidet. Doch muß betont werden, daß wenigstens Citral als zweibasische Säure mit kettenförmiger Struktur aus dem Organismus ausgeschieden wird.<sup>4</sup> Auch wäre damit noch nicht erklärt, warum die kettenförmigen Verbindungen die zyklischen an Wirk-

1) H. Hildebrandt, Neuere Arzneimittel, 145 (1907).

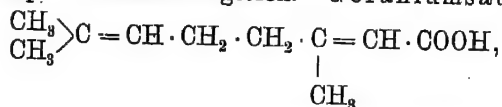
2) H. Hildebrandt, Über Synthesen im Tierkörper, 3. Mitteil. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 46, 266 (1901).

3) H. Hildebrandt, Über das biologische Verhalten von Nerol, Geraniol, Zyklogeraniol, Hofmeisters Beiträge 4, 251 (1904).

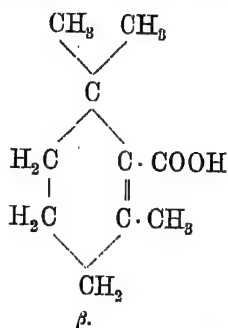
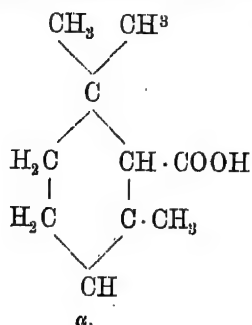
4) H. Hildebrandt, l. c. S. 244, Anm. 4.

samkeit übertreffen. Der eigentliche Grund ist vielleicht in dem Umstande zu suchen, daß Zyklocitral viel leichter oxydierbar ist, als die offene Verbindung.

Auch die dem Citral und Geraniol entsprechenden Säuren verhalten sich in ihrer resp. Wirksamkeit gleich. Geraniumsäure,



ist bedeutend wirksamer als die Zyklogeraniumsäuren  $\alpha$  und  $\beta$ .

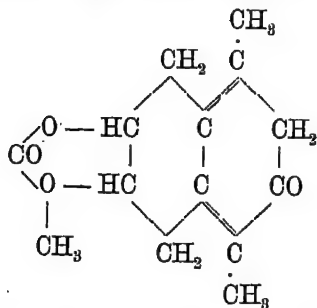


Geraniumsäure hat in einer Menge von 0,1 g als Natriumsalz in den Kehllymphsack eines Frosches injiziert binnen kurzem den Tod zur Folge. Sie ruft zentrale Lähmung bei gleichzeitiger Schädigung der peripheren motorischen Nerven hervor. Die gleiche Menge  $\alpha$ -Zyklogeraniumsäure tut dasselbe, aber in wesentlich geringerem Grade.  $\beta$ -Zyklogeraniumsäure ist ohne jeden Einfluß, selbst in Dosen von 0,3 g.

Von besonderem Interesse ist der große Unterschied zwischen den beiden isomeren zyklischen Verbindungen. Er ist lediglich auf den Unterschied in der Lage der doppelten Bindung zurückzuführen.

Zyklische Ketone stellen die Körper der Santoningruppe dar.

Dem Santonin wird folgendes Formelbild zugrunde gelegt:



Es besteht aus einem teilweise hydrierten Naphthalinkern, dessen einer Benzolring zwei Methylgruppen in Parastellung und eine Carbonylgruppe enthält. Der andere Benzolkern trägt an einer noch nicht sicher bekannten Stelle einen Laktoneinring.

Physiologisch stellt Santonin gleich den besprochenen Ketonen für den Menschen und die Wirbeltiere ein Krampfgift dar. Sein Angriff erfolgt beim Frosch in der Medulla oblongata, beim Säugetier und dem Menschen hauptsächlich in der Großhirnrinde, in zweiter Linie im Rückenmark.<sup>1</sup>

Die ersten Erscheinungen der Santoninvergiftung geben sich beim Menschen in Schwindel, Gelb- und Violettsehen, Flimmern vor den Augen, Halluzinationen, Kopfschmerz und Erbrechen kund. Bei fortgeschrittener oder tieferer Einwirkung treten Krampferscheinungen auf. Wirbeltiere sind weit weniger empfindlich als der Mensch, wie jene gegen Großhirngifte überhaupt weniger empfindlich sind als dieser. Die minimale tödliche Dosis liegt für das Kaninchen bei 0,15 bis 0,2 g auf das Körperkilo intravenös, für Mäuse bei 0,03 g auf 100 g Tier.

Eine toxische Wirkung besonderer Art hat Santonin auf Spulwürmer, wie auch auf andere Würmer (Regenwurm, Blutegel). Es erregt ihre Muskulatur<sup>2</sup>, steigert ihren Tonus und veranlaßt sie zu krampfartigen Kontraktionen.<sup>3</sup> Die dazu erforderliche Menge ist außerordentlich klein. Isolierte Wurmmuskeln reagieren schon in Lösungen von 1:5000. Eine andere schädigende Wirkung übt es auf die Tiere nicht aus. Infolge dieser Wirkung besitzt es wurmtreibende Eigenschaften, insbesondere gegenüber Askariden.

Des fernerer äußert es eine lähmende Wirkung auf das Froschherz. Es verringert am isolierten Organ die Höhe der systolischen Zusammenziehung und der diastolischen Ausdehnung ohne wesentliche Änderung des Rhythmus.

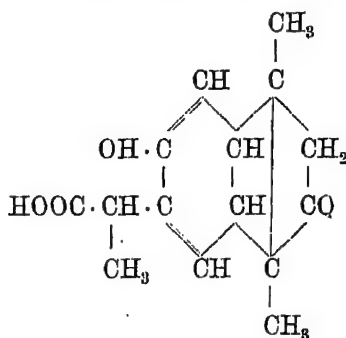
Santonin wird in der Therapie als wurmtreibendes Mittel, vornehmlich gegen Askariden, verwendet. Dosis max. 0,1 g.

Legen wir die Frage vor, an welche Atomgruppierungen die erwähnten physiologischen Eigenschaften gebunden sind, so ist aus dem bisher über die Ketonkörper Gesagten a priori zu erwarten, daß die krampferregende Wirkung in erster Linie eine Funktion des Ketoncharakters ist. Dies ist tatsächlich der Fall. Vom Laktonring ist sie unabhängig. Dessen Sprengung beseitigt sie nicht. Santoninsäure,

1) P. Becker, Experimentelle Beiträge über Santoninvergiftung und deren Heilung, Inaug.-Diss., Bonn (1876). — C. Binz, Über Santoninvergiftung und deren Therapie, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 6, 300 (1877). — Derselbe, Das Santonin als Krampfgift, ebenda 25, 367 (1889). — F. Coppola, Sull'azione fisiologica di alcuni derivati della santonina e contributi allo studio della santonina, Lo Sperimentale 60, 35 (1887). — L. Kramer, Über die Santoninkrämpfe beim Kaninchen, Zeitschr. f. Heilkunde 14, 803 (1893). — R. Luchsinger, Ist Santonsäure wirklich ein ausschließliches Hirnkrampfgift? Pflügers Arch. 34, 239 (1884).

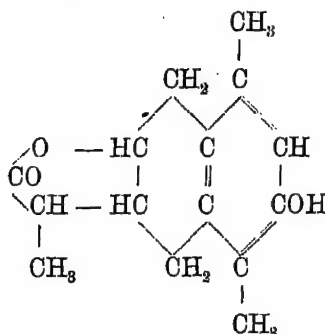
2) W. v. Schröder, Über die Giftwirkung einiger Gifte auf Askariden, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 19, 290 (1885).

3) P. Trendelenburg, Über die Wirkung des Santonins und seiner Derivate auf die Wurmmuskulatur usw., Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 79, 190 (1916).



tötet Mäuse unter Streckkrämpfen in gleichen Dosen wie Santonin. Ebenso hat Santonsäure, ein Isomeres der Santoninsäure, Krampfwirkung, wenn auch in etwas abgeschwächtem Maße.<sup>1</sup>

Wird hingegen die Ketogruppe beseitigt, so nimmt die Krampfwirkung ab. Desmetroposantonin, die Enolform des Santonin, die sich also von diesem nur dadurch unterscheidet, daß sie an Stelle der CO-Gruppe die C·OH-Gruppe enthält,



zeigt wesentlich schwächere Krampfwirkung. Es wirkt lähmend und tötet durch Atmungslähmung.<sup>2</sup> Die tödlichen Dosen sind höher als für Santonin.

Beachtenswert ist, daß Santoninsäure in quantitativer Hinsicht hinter dem Santonin nicht zurücksteht, trotz der Gegenwart einer freien Karboxylgruppe. Hier hat also letztere keinen abschwächenden Einfluß auf die Wirksamkeit. Es ist das eine seltene Ausnahme, die noch aufzuklären bleibt.

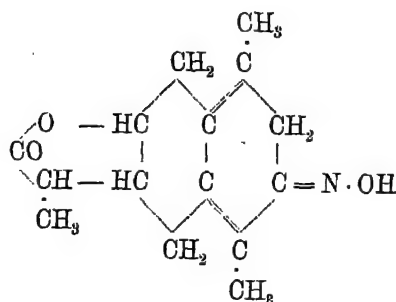
1) Coppola, l. c. s. S. 262, Anm. 1. — E. Harnack und W. Hochheimer, Über die temperaturerniederigende Wirkung krampferregender Gifte, Zeitschr. f. klin. Med. 25, 16 (1894). — E. Harnack (mit Damm und J. Starke), Versuche zur Deutung der temperaturerniederigenden Wirkung krampferregender Gifte, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 45, 272 (1901).

2) Lo Monaco, Sull'azione fisiologica di alcuni derivati della santonina. Atti della real. Academ. dei Lincei, Rend. cont. Science fisiche 5, ser. 5, I, 410.

Im Gegensatz zur Wirkung auf das Zentralnervensystem ist die wurmmuskelerregende Wirkung an den Laktonring gebunden, bzw. sie wird durch dessen Sprengung vollständig aufgehoben. Santoninsäure ist sogar in einprozentiger Lösung ohne jede Wirkung nach dieser Richtung. Ebenso wird das isolierte Froschherz selbst in stärkeren Lösungen unbeeinflusst gelassen.

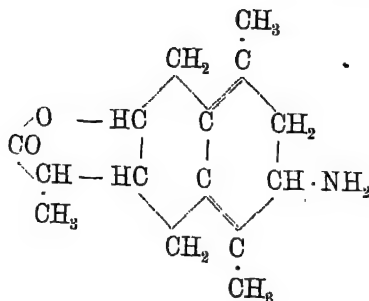
Ganz das gleiche gilt für die Santoninsäure, während alle Produkte, bei denen die Laktongruppe erhalten ist, gleichgültig, ob das Karbonyl vorhanden oder durch eine andere Gruppe ersetzt ist, die Wurmmuskel- und Herzwirkung haben. Unter diesen Produkten sei genannt: Chromosantonin, ein unter dem Einfluß des Lichtes aus Santonin entstehendes Isomeres, das sich durch eine intensiv gelbe Farbe auszeichnet; Desmotroposantonin, wie schon bemerkt, die Enolform des Santonin, Tetrahydrosantonin usw.

Durch Umwandlung der Ketogruppe in ein Oxim wird die Muskelwirkung nicht zerstört. Santoninoxim,



wirkt wurmmuskelerregend wie Santonin. Doch unterscheidet es sich prinzipiell von diesem wie vom Desmotroposantonin dadurch, daß auf die Erregung Lähmung folgt. Dieselbe ist reversibel. Sie mag eine Nebenwirkung der Oximgruppe sein. Die Krampfwirkung gegenüber Vertebraten ist erhalten, sogar noch stärker ausgeprägt, als beim Santonin; also wie beim Kampferoxim.

Das daraus durch vorsichtige Reduktion erhältliche Santoninamin,





das unter Entnahme eines Wasserstoffatoms aus der benachbarten Methylengruppe sehr leicht ein Molekül Ammoniak abspaltet (der resultierende Körper ist Hyposantonin) ist durch starke Toxicität ausgezeichnet.

Hydrierung des Naphthalinringes schwächt die Wurmwirkung nicht ab. Dihydro- und Tetrahydrosantonin (Santonan) wirken dem Santonin gleich. Dagegen ist die Wirkung auf das Zentralnervensystem der Wirbeltiere und auf das Froschherz bedeutend abgeschwächt, ein Effekt wie er in vielen analogen Fällen beobachtet wird. Die tödliche Dosis für die Maus liegt bei 0,1 g auf 100 g Tier.

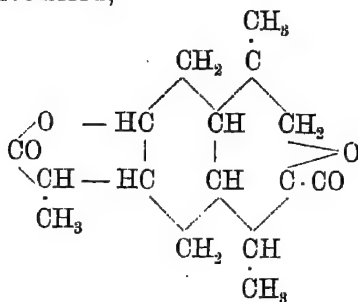
Die entsprechende Karboxylverbindung, die Santonansäure, ist für Wirbeltiere nicht giftig. Es werden vom Kaninchen Mengen von 0,5 g der Natronsalze pro Kilo symptomlos ertragen.

Oxysantonine, die sowohl die Keton-, wie die Laktongruppe des Santonins enthalten, haben kräftige Wurmwirkung.  $\gamma$ -Oxysantonin (Artemisin) steht allerdings in dieser Hinsicht dem Santonin bedeutend nach, dagegen ist das  $\delta$ -Oxysantonin (Isoartemisin) in gleiche Reihe mit dem Santonin zu stellen. Seine Krampfwirkung steht der des letzteren nach, ebenso seine Wirkung auf das Froschherz. Letzteres gilt auch für die  $\gamma$ -Oxyverbindung.

Die Einführung von Halogenatomen in das Santoninmolekül hat keinen Einfluß auf die Wurmwirkung, schwächt aber die Krampfwirkung ab. Monochlor- und Dichlorsantonin<sup>1</sup> haben gleich starke Wurm-muskelwirkung wie Santonin, stehen ihm dagegen in ihrer Krampfwirkung bedeutend nach.

Endlich ist anzuführen, daß der Naphthalinkern als solcher für die Wurmwirkung nicht unerläßlich ist. Wird er in der Weise gesprengt, daß der ketonhaltige Benzolring des Naphthalinkerns durch Einfügen eines Sauerstoffatoms in eine Laktongruppe umgewandelt wird, wodurch also im Molekül zwei Laktongruppen enthalten sind, so bleibt die Wurm-wirkung erhalten.

Tetrahydrosantonilid,

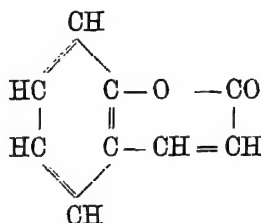


1) P. Trendelenburg, l. c. s. S. 262, Anm. 3.

erregt die Wurmuskulatur und führt zu Tonussteigerung ganz genau wie das unversehrte Santonin, wenn auch in weit schwächerem Maße.

Dagegen hat es als ketonfreie Verbindung keine zentrale Krampfwirkung bei Wirbeltieren. Mäuse bleiben auf 0,03 g reaktionslos.

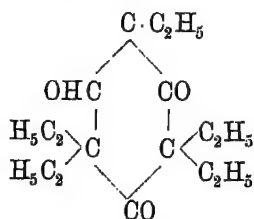
Damit ist erwiesen, daß dem Lakton als solchem die Hauptrolle bei der Wurmwirkung zufällt. In der Tat besitzen letztere auch andere aromatische Laktone. So wirkt Pilokarpin, dessen Laktoncharakter feststeht, nach Art des Santonins tonuserhöhend und zu Zuckungen erregend auf die Wurmuskulatur. Die zugehörige Oxysäure, die Pilokarpinsäure, hat diese Eigenschaft nicht. Desgleichen wirkt Kumarin, das Lakton der o-Kumarsäure,



in schwacher Konzentration ganz nach Art des Santonins, während die o-Kumarsäure die Wirkung nicht hat. In stärkerer Konzentration hat es eine lähmende Wirkung auf die Wurmuskulatur, die gleich der erregenden, reversibel und an den Laktoncharakter gebunden ist.

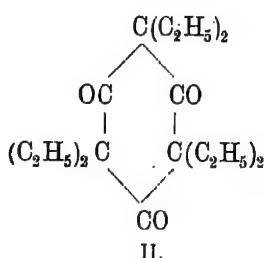
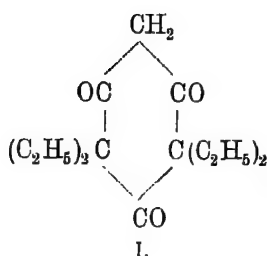
Es mag darauf hingewiesen werden, daß zum völligen Beweis, daß die Wirkung der Laktongruppe zuzuschreiben ist und mit ihr nicht etwa deshalb verschwindet, weil die Verbindung dann eine freie Karboxylgruppe enthält, das Verhalten der gleichen Säuren bei andersartiger Verdeckung des Karboxyls, etwa durch Esterifizierung, geprüft werden müßte.

Als zyklische Ketone werden Derivate des Phloroglucins aufgefaßt, bei denen Kernwasserstoffe durch Alkyle ersetzt sind. Wenigstens treten sie tautomer in einer solchen Form auf. Pentaäthylphloroglucin, dem folgende Formel zugrunde gelegt wird,



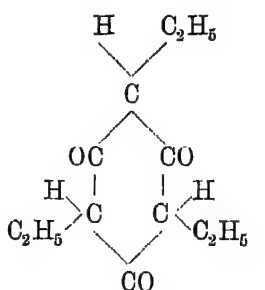
bewirkt beim Hund in Dosen von 0,15 g pro Kilo allgemeine tonisch-klonische Krämpfe mit reflektorischem Charakter, unter denen das Tier zugrunde geht.<sup>1</sup> Tetra- (I) und Hexaäthylphloroglucin (II)

1) S. Fränkel, Über die pharmakologische Bedeutung der bigeminierten Äthylgruppen, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., Suppl.-Bd. (1908), 181.



sind wirkungslos.

Beim Frosch bewirken Tetra-, Penta-, Hexaäthylphloroglucin reflektorischen Tetanus. Triäthylphloroglucin



ist wirkungslos, ebenso Hexamethylphloroglucin, wogegen das Monomethylderivat wiederum wirksam ist. Es tötet Frösche in Dosen von 0,03 g auf 100 g Tier unter klonischen Krämpfen, denen Lähmung folgt. Es wirkt also ungefähr wie Phenol. Dimethylphloroglucin bringt erst in Mengen von 0,1 g auf 100 g Tier vorübergehend die Initialerscheinungen der Monomethylphloroglucinvergiftung hervor.<sup>1</sup>

## 2. Heterozyklische Verbindungen

Hierher gehören solche zyklische Verbindungen, welche man durch ein Ringsystem bezeichnet, das außer Kohlenstoff noch andere Elemente enthält. Unter diesen sind zu nennen Sauerstoff, Schwefel und Stickstoff. In diesem Abschnitt sollen nur die die beiden ersteren Elemente enthaltenden Verbindungen besprochen werden, während die anderen im Zusammenhang mit den übrigen stickstoffhaltigen Verbindungen erörtert werden sollen.

Die Ringsysteme können drei-, vier-, fünf-, sechs- und mehrgliederig sein.

1) W. Straub, Pharmakologische Studien über die Substanzen der Filixsäuregruppe, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 48, 19 (1902).

## 1. Verbindungen mit Sauerstoff als Ringglied

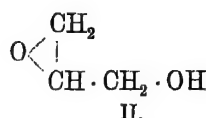
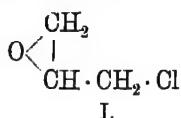
## a) Dreigliederige Ringsysteme

Die einfachste Verbindung, das Äthylenoxyd (Glykoläther),



hat aliphatische Eigenschaften. Es bewirkt beim Meerschweinchen Nar-  
kose und bei stärkerer Einwirkung Tod im Koma.<sup>1)</sup>

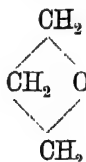
Als Derivate desselben sind aufzufassen das Epichlorhydrin (I)  
und der Glucidalkohol (II)



Auch sie haben aliphatische Eigenschaften (s. S. 108).

## b) Viergliederige Ringsysteme

Ein Analogon des Äthylenoxyds stellt das Trimethylenoxyd dar,

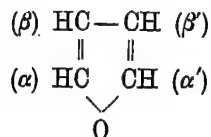


eine dem Aceton isomere Verbindung.

In der mir zugänglichen Literatur fand ich keine Angaben über  
seine pharmakologische Wirkung, ebensowenig über die seiner Derivate,  
auf die hier nicht eingegangen werden soll.

## c) Fünfgliederige Ringsysteme

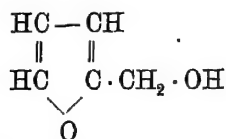
Die einfachste hierhergehörige Verbindung, das Furan (Furfuran),  
wird durch folgende Strukturformel ausgedrückt:



Furan findet sich in dem Destillationsverlauf des Fichtenholzteers.  
Physiologisch zeigt es eine große Ähnlichkeit mit dem Benzol.

Der durch Ersatz eines Wasserstoffs durch eine primäre Alkohol-  
gruppe,  $\text{CH}_2 \cdot \text{OH}$ , entstehende Alkohol, der Furfuralkohol

1) A. Brissemoret, l. c. s. S. 246, Anm. 1.

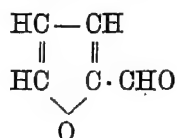


hat gleich den aliphatischen Alkoholen und dem Benzylalkohol narkotische Wirkung. Beim Kaninchen<sup>1</sup> erzeugen 0,5 g auf das Körperkilo 1 bis 2 stündigen Schlaf mit starker Abnahme der Atemfrequenz (nach einem kurzen Stadium erhöhter Atemtätigkeit) und fortgesetztem Sinken der Körpertemperatur um mehrere Grade. Weiterhin wird Salivation, Tränenfluß, gesteigerte Diurese und Durchfall angegeben. Bei größeren Dosen (0,6 g) tritt der Tod durch Respirationslähmung ein. Das Herz wird nicht beeinflusst. Furfuralkohol ist viel giftiger als Benzylalkohol, der in Dosen von 0,1 g auf das Körperkilo peroral verabreicht vom Kaninchen symptomlos ertragen wird.

Beim Menschen bewirken 0,6 bis 1 g eine Zunahme der Atemfrequenz.

Furfuralkohol kommt unter den flüchtigen Produkten des gerösteten Kaffees vor, von denen er zirka die Hälfte ausmacht.

Furanaldehyd (Furfurol, Furol)



hat gleich den aliphatischen Aldehyden und dem Benzaldehyd narkotische Wirkung. Beim Kaninchen erzeugt er in Dosen von 0,1 g auf das Körperkilo subkutan, bei Hunden und Katzen, bei solchen von 0,2 g nach einem kurzen Exzitationsstadium sensorische Lähmung, Lähmung der Reflexerregbarkeit und Abschwächung der Atem- und Herztätigkeit. Bei stärkerer Einwirkung folgen verstärkte Reflexerregbarkeit und klonische Krämpfe und im weiteren Koma und Tod durch Atemstillstand.<sup>2</sup> Vom Magen aus ist es weit weniger giftig. Man kann Kaninchen längere Zeit hindurch große Dosen verabreichen, selbst 1,5 bis 2 g täglich, Hunden sogar 6 bis 9 g, ohne daß die erwähnten Intoxikationen eintreten.

Auf Muskeln, Nerven, Schleimhäute appliziert macht es örtliche Lähmungserscheinungen, die nach einiger Zeit glatt vorübergehen. Gleich

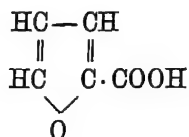
1) E. Erdmann, Über das Kaffeeöl und die physiologische Wirkung des darin enthaltenen Furfuralkohols, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 48, 233 (1902).

2) Lépine, Sur l'action du furfurol, Compt. rend. de la soc. de Biol. (1887), 437. — R. Cohn, Über die Giftwirkung des Furfurols, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 31, 40 (1893). — Laborde, L'alcoolisme et la solution rationnelle du problème hygiénique et de la police sanitaire (1896). — Joffroy et Serveaux, Arch. de méd. exp. 8, 2, 195 (1896).

den aliphatischen Aldehyden hat es starke örtliche Reizwirkung. Aus diesem Grunde ist es zur Lokalanästhesie nicht brauchbar.

Beim Frosch bewirkt es nach einem initialen, kurzdauernden Erregungsstadium zentrale Lähmung, die das Hirn, das verlängerte Mark und Rückenmark ergreift. Auch die Herztätigkeit wird verlangsamt. Der Zustand ist, wenn nicht zu stark fortgeschritten, reversibel.

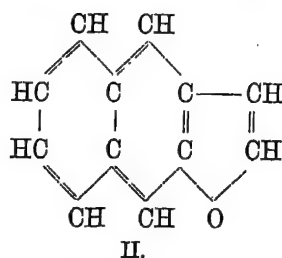
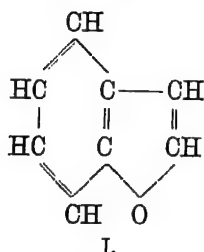
Die dem Furfuralkohol und Furfurol entsprechende Karbonsäure, die Furankarbonsäure,



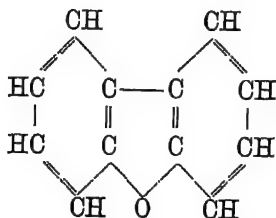
die sogenannte Brenzschleimsäure, ist ohne spezifische Wirkung.

Auch ihr Amid ist sehr indifferent. Brenzschleimsäureamid verursacht bei intravenöser Beibringung in Dosen von 4 g pro Kilo bei Hunden keinerlei Erscheinungen.<sup>1</sup>

Das durch Kondensation eines Benzolringes mit einem Furanring entstanden zu denkende Benzofuran (Kumaron) (I), und das in ebensolcher Weise vom Naphthalin sich ableitende Naphthofuran (II)



sind physiologisch nicht näher geprüft. Desgleichen nicht das durch Kondensation von zwei Benzolringen mit einem Furanring entstehende Diphenylenoxyd,

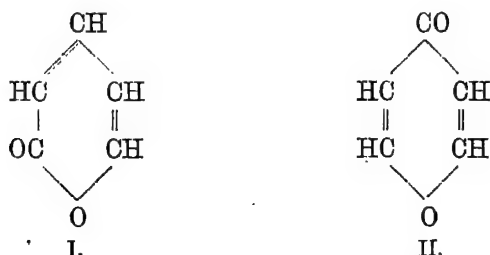


#### d) Sechsgliedrige Ringsysteme (Pyrongruppe)

Die Verbindungen dieser Gruppe leiten sich vom Pyron ab, einem aus vier CH-Gruppen, einer CO-Gruppe und einem Sauerstoff bestehen-

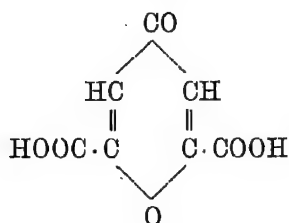
1) W. Gibbs und E. Reichert, l. c. S. 123, Anm. 3.

den Ring. Man unterscheidet zwischen  $\alpha$ -Pyron (Kumalin) (I) und  $\beta$ -Pyron (II)



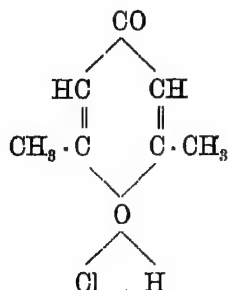
Diese Produkte sind pharmakologisch nicht untersucht.

Die in der Natur vorkommenden  $\gamma$ -Pyron- $\alpha$ - $\alpha'$ -dikarbonsäure (Chelidonsäure)



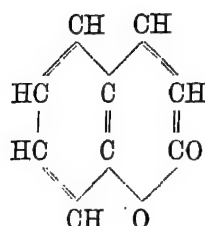
und die Mekonsäure, eine Oxypyron- $\alpha$ - $\alpha'$ -dikarbonsäure sind als Verbindungen mit freiem Karboxyl physiologisch indifferent. An die Mekonsäure sind die Opiumalkaloide in den Opiumpflanzen gebunden.

Von besonderem Interesse ist das  $\alpha$ - $\alpha'$ -Dimethyl- $\gamma$ -pyron, das die Fähigkeit besitzt, Säuren zu addieren und Salze zu bilden, in denen man annimmt, daß der Ringsauerstoff vom zweiwertigen in den vierwertigen Zustand übergegangen ist. Man nennt diese Salze wegen ihrer Analogie mit den Ammoniumsalzen Oxoniumsalze.



Bezüglich der physiologischen Eigenschaften dieser Verbindungen siehe bei den Ammoniumbasen.

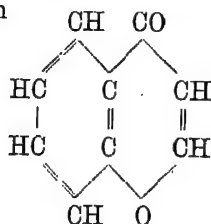
Durch Kondensation eines  $\alpha$ -Pyronringes mit einem Benzolring entsteht das Benzo- $\alpha$ -Pyron



Dasselbe, besser unter dem Namen Kumarin bekannt, ist auch als Lakton der o-Kumarsäure (Oxyzimtsäure) aufzufassen. Es ist ein ausgesprochenes Narkotikum, das sich in seiner Wirkung den echten Narkotica der aliphatischen Reihe angliedert.<sup>1</sup> Es lähmt vorübergehend die nervösen Zentren des Gehirns und Rückenmarks, die sich dann von der Lähmung vollständig erholen. Auch Vagus und Respirationszentrum werden gelähmt, während das Vasomotorenzentrum und die motorischen Nerven intakt bleiben. Frösche (Esculenten) von 50 g Gewicht fallen auf 0,01 g Kumarin langsam in tiefe Narkose mit Erlöschen der Reflexerregbarkeit. Auch Kaulquappen werden in Lösungen von 1:14000 in 10 bis 15 Minuten gelähmt. Bei Kaninchen wirken 0,1 g auf das Körperkilo subkutan vorübergehend narkotisierend, während Hunde auf 0,3 g pro Kilo subkutan nach einem viele Stunden anhaltenden Stadium schwacher Betäubung in langsam zunehmendem Koma zugrunde gehen. Auch auf Würmer wirkt es narkotisch. Die tödliche Dosis für das Kaninchen beträgt 0,3 bis 0,4 g auf das Körperkilo.

Wie die narkotische Wirkung des Kumarins zu erklären ist, resp. mit welcher seiner Komponenten sie in Zusammenhang steht, läßt sich noch nicht aussagen. Vermutlich spielt die Laktongruppe eine Rolle. Immerhin ist notwendig, daß homologe Verbindungen, wie auch sonstige Derivate, so z. B. das Salizylsäurelakton, das o-Oxyphenylpropionsäurelakton, untersucht werden. Auch wäre es notwendig zu wissen, wie die Kumarsäure bei andersartig verdeckter Karboxylgruppe, z. B. durch Esterifizierung, sich verhält. Es ist nicht zuletzt daran zu denken, daß der Körper in seiner Eigenschaft als Lakton, als aliphatische Verbindung aufzufassen ist.

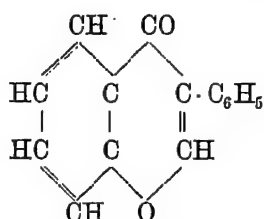
Das durch Kondensation eines Benzolringes mit einem  $\gamma$ -Pyron entstandene Benzo- $\gamma$ -Pyron



1) A. Ellinger, Zur pharmakodynamischen Charakterisierung des Kumarins, Aroh. f. exp. Path. u. Pharm. (1908), Suppl.-Bd., 150.

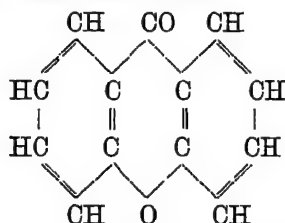


ist physiologisch nicht geprüft. Von ihm, resp. von seinem  $\alpha$ -Phenyl-derivat, dem Flavon,



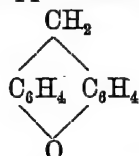
leiten sich verschiedene, zum Teil in der Natur verbreitete gelbe Farbstoffe ab, über deren physiologisches Verhalten nichts bekannt ist. Sie zeichnen sich durch ein großes Fluoreszenzvermögen aus.

Als weitere Derivate sind Verbindungen zu nennen, welche durch Kondensation von zwei Benzolringen mit einem Pyronring entstehen, die Dibenzo- $\gamma$ -pyrone oder Xanthone.



Ein Dioxyxanthon ist das im Indischgelb sich vorfindende Euxanthon.

Endlich wird als Xanthen ein Xanthon bezeichnet, in dem die CO-Gruppe durch eine  $\text{CH}_2$ -Gruppe ersetzt ist,

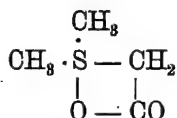


von welchem sich ebenfalls verschiedene Farbstoffe ableiten. Über alle diese Farbstoffe ist pharmakologisch nichts bekannt.

## 2. Verbindungen mit Schwefel als Ringglied

Vertreter dreigliedriger Ringsysteme mit Schwefel als Ringglied sind bekannt, doch physiologisch nicht geprüft.

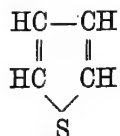
Viergliederige Ringsysteme stellen die sogenannten Thetine dar, z. B. das Dimethylthetin,



d. h. also Verbindungen, bei denen sich außer Kohlenstoff und Schwefel noch Sauerstoff am Ringschluß beteiligen, und in denen der Schwefel

in seiner tetravalenten Form auftritt. Die pharmakologischen Eigenschaften dieser Verbindungen sind noch nicht festgestellt.

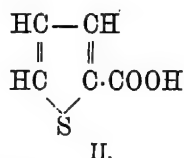
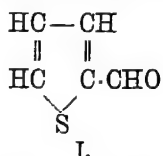
Ein fünfgliedriges Ringsystem mit Schwefel als Ringglied stellt das Thiophen dar,



In seinen physiologischen wie chemischen (und physikalischen) Eigenschaften zeigt es, wie auch seine Derivate, eine außerordentlich große Ähnlichkeit mit dem Benzol resp. dessen Homologen. Auch im Geruch kommt es ihm nahe. In Gaben von 1 bis 2 g subkutan oder peroral ist es auf den Hund ohne Wirkung. Kaninchen verlieren nach 0,5 g zwei Tage lang ihre Freßlust.<sup>1</sup>

Durch Alkylierung im Kern wird die Wirksamkeit wie beim Benzol verstärkt. Methylthiophen ist giftiger als Thiophen.<sup>1</sup>

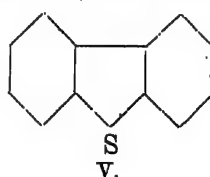
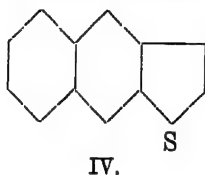
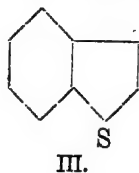
Der dem Furfurol entsprechende Thiophenaldehyd (I) scheint nicht näher untersucht worden zu sein. Die der Brenzschleimsäure entsprechende  $\alpha$ -Thiophenkarbonsäure (II)



ist in Gaben von 2 g, als Natronsalz, subkutan an mehreren Tagen hintereinander verabreicht, für Kaninchen völlig ungiftig.<sup>2</sup>

Nitrothiophen wirkt genau wie Nitrobenzol. Es ist ein sehr starkes Gift, das in schon kleinen Mengen Kaninchen tötet unter brauner Verfärbung des Blutes.<sup>3</sup>

Analog den entsprechenden Furanderivaten sind Benzothiophen (III), Thionaphthen (IV), sowie Diphenylensulfid (V) zu nennen:



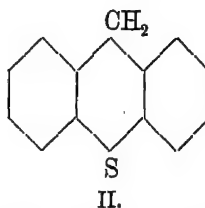
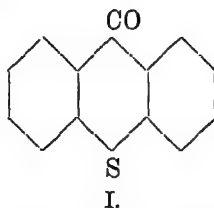
1) A. Heffter, Über das Verhalten des Thiophens im Tierkörper, Pflügers Arch. 39, 420 (1886).

2) M. Jaffé und H. Levy, Über die Glycolverbindungen der  $\alpha$ -Thiophensäure ( $\alpha$ -Thiophenursäure) und ihre Entstehung im Tierkörper, Ber. d. deutsch. chem. Ges. 21, 3458 (1888).

3) Marmé, s. V. Meyer, Zur Kenntnis der Thiophengruppe, Ber. d. deutsch. chem. Ges. 18, 1770 (1885).

Über ihr physiologisches Verhalten ist nichts bekannt.

Als Vertreter des sechsgliedrigen Systems seien die Analoga des Xanthons und Xanthen genannt, das Thioxanthon (I) und das Thioxanthen (II).



In pharmakologischer Hinsicht ist nichts darüber bekannt.

---

### III. Stickstoffhaltige Verbindungen

#### (a Ammoniak und seine aliphatischen Derivate)

Ammoniak ist als freie Base ein lokales Reiz- und Ätzmittel für Schleimhäute und offene Gewebsstellen, während es die intakte Körperhaut unbeeinflusst läßt. Als Gas eingeatmet bringt es die Schleimhaut der oberen Luftwege zur Entzündung. Dauert die Einatmung längere Zeit an oder wird das Gas konzentriert eingeatmet, so kann es zur Entzündung der feineren Bronchien und selbst des Lungengewebes kommen. Desgleichen reizen die Dämpfe die Augenbindehaut und die Cornea. Wird ammoniakhaltige Flüssigkeit verschluckt, so treten Entzündungen und Ätzungen in der Schleimhaut des Verdauungstrakts, des Pharynx, Oesophagus und Magens, unter Umständen des Darmes auf. Es kommt zu Erbrechen und zu blutigen Darmentleerungen.

Wird Ammoniak in größerer Menge resorbiert, sei es als freie Base oder in Form seiner Salze, so treten Störungen ein, die auf ein Ergriffen-sein des Zentralnervensystems hinweisen. Es werden die motorischen Zentren der Großhirnrinde sowie die Zentren des verlängerten Markes und des Rückenmarks erregt. Dadurch kommt es zu klonischen und tonischen Krämpfen, Steigerung der Reflexerregbarkeit, beschleunigtem Atmen, Respirationskrampf bis zum Atemstillstand und Steigerung des Blutdruckes. Ebenso werden die motorischen Ganglien des Herzens erregt und Beschleunigung der Pulsfrequenz und Blutdrucksteigerung hervorgerufen. Bei Resorption noch größerer Mengen erfolgt Tod durch Lähmung der zuerst erregten Zentren.<sup>1</sup>

Beim Frosch bewirkt Ammoniak (als Chlorammonium gereicht) in Dosen von 0,25 g auf 100 g Tier<sup>2</sup> motorische Unruhe, gesteigerte Reflexerregbarkeit, klonische und tonische Krämpfe am ganzen Körper, danach Paresen und allgemeine Lähmung, in der das Tier zugrunde geht. Bei größeren Gaben (0,6 g auf 100 g Tier) tritt sofort schlaffe Lähmung ein, unterbrochen von reflektorischen Krämpfen am Rumpf und an den Extremitäten.

---

1) R. Boehm und F. Lange, Über das Verhalten und die Wirkungen der Ammoniaksalze im thierischen Organismus, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 2, 364 (1874). — E. Formánek, Über die Einwirkung von Ammoniumsalzen auf den Blutkreislauf und das musculomotorische System, Arch. intern. de Pharmac. 7, 229 (1900).

2) Eigene Beobachtung.

Die verschiedenen anorganischen Salze zeigen diese Wirkungen in verschiedener Intensität, am schwächsten das schwer dissozierbare schwefelsaure Salz, viel stärker der leicht dissozierbare Salmiak und das kohlen-saure Ammon.

Durch Vertauschen von Wasserstoffatomen gegen Alkylradikale wird die Ammoniakwirkung in hohem Grade abgeschwächt. Alkylamine (resp. ihre Chloride) sind weit weniger giftig als Ammoniak. In qualitativer Hinsicht weicht ihre Wirkung von der der Ammoniaksalze nicht ab. Sie bewirken Erregung, Erbrechen, beschleunigte Atmung, Benommenheit, danach gesteigerte Reflexerregbarkeit und klonische und tonische Konvulsionen, auf welche ein immer mehr zunehmender Lähmungszustand folgt, der bei größeren Gaben in Tod übergeht.<sup>1</sup>

Es dominiert somit bei den Alkylaminen die Wirkung der Ammoniakkomponente. Die depressiven Eigenschaften des Alkylrestes geben sich nur in einer Abschwächung des motorischen Effektes kund.

In freier Form haben die Amine wie Ammoniak, als basische Stoffe, örtliche Reizwirkung.

Primäre Amine (Monalkylamine, Aminbasen),  $R \cdot NH_2$ , sekundäre Amine (Dialkylamine, Iminbasen),  $R_2 \cdot NH$ , und tertiäre Amine (Trialkylamine, Nitrile),  $R_3 \cdot N$ , weisen unter sich keine qualitativen Unterschiede auf. Methyl-, Dimethyl- und Trimethylamin verhalten sich gleich, ebenso Äthyl-, Diäthyl- und Triäthylamin. Wohl besteht aber zwischen ihnen eine quantitative Differenz. Der Wirkungsgrad nimmt zu mit der Zahl der eintretenden Alkylgruppen.

Methylamin,  $CH_3 \cdot NH_2$ , macht als Chlorid in Dosen von 3 g auf das Körperkilo peroral gereicht beim Kaninchen keine Erscheinungen.<sup>2</sup>

Dimethylamin  $(CH_3)_2 \cdot NH$ , macht in den gleichen Dosen auf gleiche Art appliziert, resp. in der Menge von 1,6 g intravaskulär Erregung, Steigerung der Respirationsfrequenz, erhöhte Reflexerregbarkeit und danach Erschlaffung. Gaben von über 4 g sind tödlich.<sup>3</sup> Beim Frosch macht es nach Injektion in einen Lymphsack allgemeine, zunehmende Erschlaffung, die ab und zu von leichteren Zuckungen unterbrochen wird, Schwächung der Herzaktion und Herabsetzung der direkten Muskeleerregbarkeit.

Für Trimethylamin<sup>1</sup>  $(CH_3)_3N$ , ist die letale Dosis beim Kaninchen 1 g des Chlorids auf das Kilo Gewicht. 0,2 g pro Kilo bewirken bei der Katze Erbrechen. Beim Frosch erzeugen 0,3 g auf 100 g Gewicht nur schlaffe Paresen, die bis zum folgenden Tag vorübergehen.

1) Th. Husemann und A. Selige, Beiträge zur Wirkung des Trimethylamins und der Ammoniaksalze, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 6, 55 (1877).

2) E. Salkowski, Über den Vorgang der Harnstoffbildung im Thierkörper und den Einfluß der Ammoniaksalze auf denselben, Zeitschr. f. physiol. Chem. 1, 32 (1877).

3) E. Nebelthau, l. c. s. S. 124, Anm. 4.

0,4 g rufen allgemeine Lähmung hervor, in der am folgenden Tag der Tod eintritt. 0,6 g lösen die Erscheinungen schneller aus, erzeugen außerdem anfänglich eine Steigerung der Reflexerregbarkeit. Neben der zentralen Lähmung bewirkt Trimethylamin Lähmung der peripheren Endigungen der motorischen Nerven und hebt die direkte Muskeleerregbarkeit auf. Auch schädigt es die roten Blutkörperchen.

Die Alkylamine erhöhen den Blutdruck durch periphere Wirkung und steigern die Atemtätigkeit. Beide Effekte nehmen vom Mono- über das Di- zum Triderivat zu.<sup>1</sup>

Monomethylamin ist ein dem Ammoniak sehr ähnliches Gas, aber stärker basisch und in Wasser leichter löslich als dieses. Sein Geruch ist ammoniakalisch und etwas fischartig. Es verflüssigt sich unter  $-6^{\circ}$ .

Dimethylamin ist gasförmig, von ammoniakalischem Geruch, unter  $+7^{\circ}$  flüssig, sehr leicht löslich in Wasser.

Trimethylamin ist gasförmig, von ammoniakalischem und durchdringend fischartigem Geruch. Unter  $+3^{\circ}$  flüssig. Sehr leicht löslich in Wasser. Es ist eine schwächere Base als die beiden vorigen. Es wurde eine zeitlang gegen akuten Gelenkrheumatismus verwendet.<sup>2</sup> Dosis 0,7 bis 1 g. Höhere Gaben machen Magenschmerzen und Diarrhoe.

Die nächstfolgenden Glieder der Reihe sind ebenfalls Gase, sehr leicht löslich in Wasser und von ammoniakalischem Geruch. Die später folgenden sind niedrig siedende Flüssigkeiten, in Wasser leicht löslich. Je höher der Kohlenstoffgehalt, desto höher steigt der Siedepunkt und zugleich nimmt die Löslichkeit in Wasser ab. Die höchsten Glieder der Klasse sind in Wasser unlösliche, wohl aber in Alkohol und Äther leicht lösliche Substanzen ohne ausgesprochenen Geruch.

Die Amine sind stärkere Basen als Ammoniak, die Basicität nimmt zu in dem Maß, wie die Zahl der substituierenden Alkyle wächst.

Bei Einfuhr größerer Radikale, namentlich solcher, die eine aromatische Gruppe enthalten, wird die Zunahme der Wirksamkeit vom Di- zum Trisubstitutionsprodukt geringer, ja bei genügend großem Molekulargewicht kann sie ganz ausbleiben oder sogar einer Verminderung Platz

machen. Thymylmethyldiäthylamin,  $\text{C}_6\text{H}_5\begin{matrix} \text{C}_2\text{H}_5 \\ \diagup \text{CH}_2 \\ \diagdown \end{matrix} \cdot \text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$ , ist z. B. wirksamer als Diäthylamin, es erzeugt beim Kaninchen heftige Erregung, während letzteres nur Steigerung der Reflexerregbarkeit verursacht.

Thymylmethyldipropylamin,  $\text{C}_6\text{H}_5\begin{matrix} \text{C}_3\text{H}_7 \\ \diagup \text{CH}_2 \\ \diagdown \end{matrix} \cdot \text{N}(\text{C}_3\text{H}_7)_2$ , ist aber nicht wirksamer als Dipropylamin und Thymylmethyldiisobutylamin,

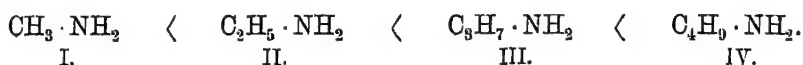
1) E. Formánek, Experimentelle Untersuchungen über die Einwirkung des Mono-, Di- und Trimethylaminchlorhydrats auf den Kreislauf mit bezug auf die chemische Constitution dieser Verbindungen, Arch. internat. de Pharmacodyn. 7, 335 (1900). — J. Abelous und E. Bardier, Action physiologique des methylamines, Compt. rend. de la Soc. de Biol. 66, 460 (1909).

2) Dujardin-Beaumetz, Bullet. génér. de Thérap. (1873), 30. April u. 15. Mai.

$$\text{C}_6\text{H}_5 \begin{array}{l} \nearrow \text{C}_8\text{H}_7 \\ \text{CH}_3 \\ \searrow \text{CH}_2 \cdot \text{N}(\text{C}_4\text{H}_9)_2 \end{array}$$
 , ist sogar weniger wirksam als Diisobutylamin. Die Zunahme der Molekulargröße dürfte eine Erschwerung der Resorption nach sich ziehen.

$\beta$ -Oxynaphthylmethyldimethylamid,  $\text{C}_{10}\text{H}_6 \begin{array}{l} \nearrow \text{OH} \\ \searrow \text{CH}_2 \cdot \text{N}(\text{CH}_3)_2 \end{array}$ , wirkt bedeutend stärker als das entsprechende Thymylprodukt. Beim Kaninchen führen 0,6 g auf das Körperkilo peroral verabreicht hochgradige Aufregtheit und Krämpfe hervor.<sup>1</sup>

Innerhalb der gleichen Reihe (Mono-, Di-, Trialkylamin) steigt die Wirksamkeit mit zunehmendem Molekulargewicht des Alkyls, d. h. einmal mit zunehmender Länge der unverzweigten Kohlenstoffkette. So beobachtet man eine Zunahme der Wirksamkeit vom Methyl- (I), zum Äthyl- (II), Propyl- (III) und Butylamin (IV)



Vom Amylamin an macht sich wieder eine Abnahme der Wirksamkeit geltend.

Die angeführte Progression ist a priori unerwartet. Man sollte eher erwarten, daß mit zunehmender Länge der Kohlenstoffkette durch Überhandnehmen des aliphatischen Radikals die Ammoniakwirkung abgeschwächt werde. Das Gegenteil ist aber der Fall. Dem gleichen Verhalten sind wir schon bei den N-alkylierten Säureamiden begegnet. Auch dort verschärft sich der Ammoniakcharakter mit zunehmender Molekulargröße des substituierenden Alkyls. Hier haben die Alkyle die eigene Kraft verloren, sie wirken auxagog.

Die ersten Glieder der Monalkylreihe wirken alle nur schwach. Methylamin ist, wie wir gesehen haben, als Chlorid in Dosen von 3,5 g auf das Körperkilo beim Kaninchen wirkungslos. Die folgenden Glieder zeigen stärkere Toxizität. Selbst Amylamin ruft aber in Gaben von 0,25 g auf das Körperkilo subkutan bei Kaninchen noch keine namhaften Erscheinungen hervor. Das alkalisch reagierende kohlensaure Äthylamin bewirkt beim Hund peroral gereicht infolge seiner lokalen Reizwirkung auf die Magenschleimhaut Erbrechen. Für salzsaures Äthylamin ist angegeben, daß es leicht betäubend und temperaturherabsetzend wirkt.<sup>2</sup>

1) H. Hildebrandt, Über das biologische Verhalten von Phenylalkylaminen und Phenylalkylammoniumbasen, Hofmeisters Beiträge 9, 470 (1907).

2) C. Binz, Über die Wirkungen eines neuen synthetischen Alkaloids, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 4, 340 (1875).

Die gleiche Progression wie bei den primären Aminen findet sich bei den sekundären.<sup>1</sup> Sie verläuft vom Dimethylamin (I), über das Diäthyl- (II) zum Dipropyl- (III) und Dibutylamin (IV).



Während Dimethylamin als Chlorid beim Kaninchen in einer Dosis von 2 g auf das Körperkilo peroral nur Dyspnoe und später Schläffheit hervorruft<sup>2</sup>, hat Diäthylamin in einer Dosis von 1,3 g subkutan Steigerung der Reflexerregbarkeit und allgemeine Lähmung zur Folge. Dipropylamin erzeugt subkutan schon in einer Dosis von 0,3 g hochgradige Aufregung und beschleunigte Atmung.

Die gleiche Progression ist endlich bei den tertiären Aminen zu beobachten. Triäthylamin übertrifft Trimethylamin usw. Das einen aroma-

tischen Rest enthaltende Thymylmethyldipropylamin,  $\text{C}_6\text{H}_5 \begin{array}{c} \text{C}_3\text{H}_7 \\ \text{CH}_3 \\ \text{OH} \cdot \text{N}(\text{C}_3\text{H}_7)_2 \end{array}$ ,

übertrifft Thymylmethyldiäthylamin. Bei diesen hohen Substituenten kann allerdings infolge der namhaften Molekulargröße die Progression aufhören und sogar in das Gegenteil umschlagen. So steht Thymylmethyldiisobutylamin sowohl gegenüber dem Kalt- wie dem Warmblüter hinter der analogen Dipropylaminverbindung zurück.

Alkylamine mit verzweigter Kohlenstoffkette übertreffen bei gleicher Kohlenstoffzahl die mit geradlinig angeordneten Ketten nicht. Im übrigen nimmt auch in dieser Reihe die Wirksamkeit mit steigendem Kohlenstoffgehalt zu. Diisobutylamin,  $\begin{array}{c} (\text{CH}_3)_2 \cdot \text{CH} \cdot \text{CH}_2 \\ (\text{CH}_3)_2 \cdot \text{CH} \cdot \text{CH}_2 \end{array} > \text{NH}$ , verursacht in der Dosis von 0,3 g auf das Körperkilo subkutan heftige allgemeine Erregung und Krämpfe, während Diisoamylamin,  $\begin{array}{c} (\text{CH}_3)_2 \cdot \text{CH} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \\ (\text{CH}_3)_2 \cdot \text{CH} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \end{array} > \text{NH}$ , den gleichen Symptomenkomplex mit heftigen Krämpfen der Kaumuskulatur schon in einer Dosis von 0,25 g hervorruft.

Das einen ungesättigten Radikal enthaltende Vinylamin,  $\text{CH}_2 = \text{CH} \cdot \text{NH}_2$ , hat deutliche Ammoniakwirkung.<sup>3</sup> Es löst bei subkutaner Applikation heftige Krämpfe aus. Außerdem reizt es die Nierenpapillen und ruft darin ausgedehnte Nekrosen hervor.<sup>4</sup> 0,025 bis 0,03 g auf das Kilo Kaninchen wirken in 4 bis 6 Stunden letal.

1) H. Hildebrandt, Untersuchungen über die Wirkungsweise einiger sekundärer Amine der Fettreihe und ihre Beeinflussung durch Einführung von Atomkomplexen der aromatischen und aliphatischen Reihe, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 54, 125 (1906).

2) E. Nebelthau, l. c. s. S. 124, Anm. 4.

3) G. Piazza, Zur Kenntnis der Wirkung der Allylverbindungen, Zeitschr. f. exp. Path. u. Therap. 17, 318 (1915).

4) C. Levaditi, Experimentelle Untersuchungen über die Nekrose der Nierenpapille, Arch. internat. de Pharmacod. 8, 45 (1901).



Das nächste Homologe, das Allylamin,  $\text{CH}_2=\text{CH}\cdot\text{CH}_2\cdot\text{NH}_2$ , zeigt nur schwache Krampfwirkung. Dagegen schädigt es sowohl beim Warm- wie beim Kaltblüter ziemlich erheblich das Herz, dessen Schlagfolge es vermindert und unregelmäßig gestaltet und das es bei hinreichender Dosierung zum diastolischen Stillstand bringt.

Isoallylamin,  $\text{CH}_3\cdot\text{CH}=\text{CH}\cdot\text{NH}_2$ , das eine Vinylgruppe enthält und als methyliertes Vinylamin aufzufassen ist, ist sehr giftig. Die toxische Dosis auf das Körperkilo ist für Ziegen 0,01 g des salzsauren Salzes, für Hunde 0,03 g, für Meerschweinchen 0,04 g und für Mäuse 0,05 g.<sup>1</sup> Es erzeugt, ähnlich wie Vinylamin, Blutungen und Nekrosen in den Nierenpapillen.

Auffälligerweise ist das im Aminradikal zweifach methylierte Allylamin, das Dimethylallylamin,  $\text{CH}_2=\text{CH}\cdot\text{CH}_2\cdot\text{N}(\text{CH}_3)_2$ , wirkungslos. Kaninchen vertragen subkutan bis 0,25 g auf das Körperkilo ohne alle krankhaften Symptome.<sup>2</sup> Es mögen schlechte Resorptionsverhältnisse im Spiel sein.

Den aliphatischen Aminen gemein ist außer den erwähnten Eigenschaften eine Einwirkung auf das sympathische Nervensystem, resp. die Endigungen der sympathischen Nervenfasern in den von ihnen versorgten Organen. Sie erregen sie, wirken „sympathomimetisch“.<sup>3</sup>

Die sympathomimetische Wirkung erstreckt sich einmal auf die glatte Muskulatur aller Organe, soweit sie sympathisch innerviert ist. Sie äußert sich in einer Beeinflussung des Blutdruckes, bestehend meist in einer Erhöhung desselben, ausgelöst, durch eine Kontraktion der peripheren arteriellen Gefäßwänden, seltener in einer Herabsetzung desselben, bedingt durch eine Dilatation der Gefäße, infolge Relaxation der muskulären Gefäßwand. (Diese entgegengesetzte Wirkung stellt man sich so vor, daß man annimmt, der Sympathicus enthalte sowohl motorische Fasern, deren Erregung Kontraktion der glatten Muskulatur hervorruft, wie auch inhibitorische, deren Reizung einen motorischen Effekt aufhebt bzw. schwächt. Der Endeffekt auf die Blutbahn hänge davon ab, ob mehr die positiv oder die negativ wirkenden Fasern gereizt werden, d. h. er stelle die algebraische Summe der beiden entgegengesetzten Effekte dar. Je nach dem der eine oder andere überwiegt, steige oder sinke der Blutdruck.)<sup>4</sup>

Als weitere Symptome sympathomimetischer Wirkung sind zu nennen Erweiterung der Pupille durch Kontraktion des Musculus dilatator pupillae (am deutlichsten nachweisbar am isolierten [ennoleierten] Froschauge), Hervortreten des Auges aus seiner Höhle infolge Kontraktion der glatten Muskulatur der Augenhöhle, Kontraktion des trächtigen Uterus (deutlich bei der Katze), Herabsetzung des Tonus des virginellen und nicht trächtigen Uterus bei derselben Tiergattung, Beschleunigung der Herzfrequenz, Aufhebung des Tonus und der rhythmischen Bewegungen der Muskel-

1) S. Gabriel und C. v. Hirsch, Über Isoallylamin (1-Aminopropylen), Ber. d. deutsch. chem. Ges. 29, 2747 (1896).

2) Piazza, l. c. S. 280, Anm. 3.

3) G. Barger and H. Dale, Chemical Structure and sympathomimetic action of amines, Journ. of Physiol. 41, 19 (1910).

4) H. Dale, On some physiological actions of ergot, Journ. of Physiol. 34, 163 (1906).

wand des Dünndarms und der Harnblase, endlich Steigerung der Speichelausscheidung und Tränenfluß (die beide durch Atropin aufgehoben werden).<sup>1</sup>

Sympathomimetische Wirkung, insbesondere eine Wirkung auf den Blutdruck ist sowohl bei primären, wie bei sekundären aliphatischen Aminen zu treffen, am stärksten bei den primären.

Die normalen (n-)Basen sind wirksamer als die entsprechenden Isoverbindungen. Die ersten Glieder der n-Reihe zeigen nur geringe Wirksamkeit, immerhin ist sie deutlich nachgewiesen für Propylamin. 13 mg intravenös beigebracht verursachen beim Hund deutliche Blutdrucksteigerung.<sup>2</sup> Auch Methylamin hat leichte Wirkung, indem 5 bis 10 mg auf intravenöse Beibringung beim Kaninchen leichte Blutdrucksenkung verursachen.<sup>3</sup> Deutlich wird die blutdrucksteigernde Wirkung in der Reihe der Amine vom n-Butylamin an aufwärts und zwar steigt sie bis zum n-Hexylamin,  $C_6H_{13} \cdot NH_2$ . Die Steigerung erfolgt derart, daß zwischen je zwei benachbarten Gliedern der n-Reihe die Isoverbindung des höheren rangiert, also in der Reihenfolge Isobutyl-, n-Butyl-, Isoamyl-, n-Amylamin usw. aufwärts.<sup>4</sup> Von n-Heptylamin,  $C_7H_{15} \cdot NH_2$ , an nimmt die Wirksamkeit wieder ab. Von hier an macht sich nämlich in der Reihe eine namhafte depressive Wirkung auf das Herz und ein starker erregender Einfluß auf die motorischen Apparate des Rückenmarks geltend, so daß die sympathomimetische Wirkung verdeckt wird. Blutdruck erhöhende Eigenschaften sind aber noch am Tridekylamin,  $C_{13}H_{27} \cdot NH_2$ , nachweisbar.<sup>5</sup>

Beiläufig erwähnt mag werden, daß das zu einem Ring zusammengeschlossene Zylohexylamin (Hexahydroanilin),  $C_6H_{11} \cdot NH_2$ , dem n-Hexylamin insofern nahekommt, als es gleich ihm pressorisch wirkt. Der Blutdruck wird freilich schwächer, dafür aber anhaltender beeinflußt.

Von den sekundären Aminen ist Diäthylamin praktisch so gut wie wirkungslos auf den Blutdruck. Methylisoamylamin,  $CH_3 \cdot NH \cdot C_5H_{11}$ , erhöht ihn, aber viel schwächer als Isoamylamin. Diisoamylamin,  $(CH_3)_2CH \cdot CH_2CH_2 > NH$ , wirkt nur schwach.

1) Näheres siehe im Abschnitt Zyklyalkylamine.

2) M. Cloetta und F. Wünsche, Über die Beziehungen zwischen chemischer Konstitution proteinogener Amine und ihrer Wirkung auf Körpertemperatur und Blutdruck, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 96 (1923).

3) Desgrez und Dorléans, Influence du groupement aminé sur la pression artérielle, Compt. rend. de l'Acad. des sciences 156, 823 (1913).

4) G. Barger and H. H. Dale, The physiological action of primary fatty amines, Journ. of Physiol. 38, Proceed. of the Soc. of Physiol. XXII (1908). — G. Barger and G. Walpole, Isolation of the pressor principles of putrid meat, ebenda 38, 343 (1909). — H. Dale and W. Dixon, The action of pressor amines produced by putrefaction, ebenda 39, 25 (1909).

5) Das Pentadekylamin,  $C_{15}H_{31} \cdot NH_2$ , läßt sich nicht mehr prüfen, da dessen Chlorid in Wasser so gut wie unlöslich ist.

Trimethylamin ist ohne Wirkung auf den Blutdruck.

Von besonderem Interesse ist, daß das ein freies Hydroxyl enthaltende Methyloxyäthyloxyäthylamin,  $\text{N} \begin{smallmatrix} \text{CH}_3 \\ \diagup \\ \text{CH}_2 \\ \diagdown \\ \text{H} \end{smallmatrix} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{O} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{OH}$

(als Chlorid untersucht), das in kleinen Dosen (0,04 g pro Kilo bei der Katze) keinen Effekt auf den Blutdruck hat, durch Acetylierung sehr starke blutdruckherabsetzende Wirkung erlangt, die durch Atropin aufgehoben wird.<sup>1</sup> Dasselbe gilt für das Benzoylprodukt. Es handelt sich hier um parasympathomimetische Eigenschaften (siehe weiter unten), die bei anderen tertiären aliphatischen Aminen bisher nicht beobachtet worden sind. Nun ist zu bemerken, daß diese Substanz chemisch mit dem Cholin zweifellos Ähnlichkeit hat, nur mit dem Unterschied, daß sie eine tertiäre, Cholin eine quaternäre Base ist. Cholin hat in ausgesprochener Weise parasympathomimetische Eigenschaften. Hiermit ist gesagt, daß letztere nicht ausschließlich den quaternären Ammoniumbasen eigen sind, sondern, wenn auch in viel schwächerem Grade den tertiären Verbindungen innewohnen können. Es handelt sich also um ähnliche Verhältnisse wie in bezug auf das Nervenendlähmungsvermögen, das sehr ausgesprochen bei den quaternären Basen, den tertiären aber nicht fremd ist.

Zu bemerken ist, daß der Essigsäureester des Methyloxyäthyloxyäthylamins fünf bis zehnmal stärkere Wirkung hat als Cholin.

Hervorgehoben mag werden, daß auch Cholin durch Acetylierung in seiner Wirksamkeit bedeutend verstärkt wird.

Ausgesprochene sympathomimetische Eigenschaften hat das einen ungesättigten Radikal enthaltende Allylamin<sup>2</sup>,  $\text{CH}=\text{CH} \cdot \text{CH} \cdot \text{NH}_2$ , obgleich es nur eine dreiatomige Kohlenstoffkette enthält. Sowohl die Blutdrucksteigerung, wie die Pupillenerweiterung ist sehr deutlich. Außerdem hat sich am isolierten Froschdarm wie auch beim Warmblüter in situ eine erregende Wirkung auf die Darmmuskulatur feststellen lassen. Beim Warmblüter bewirken 0,1 g auf das Körperkilo Atembeschleunigung mit nachfolgender Verlangsamung, Paresen der Extremitäten, Sinken des Blutdruckes durch Lähmung des Vasomotorenzentrums und Temperatursturz (um mehrere Grade) infolge Erweiterung der peripheren Blutgefäße. Diese Wirkungen mögen zum Teil auf die Allylkomponente als solche zurückzuführen sein, da, wie wir gesehen haben, Allylformiat und -acetat sie auch auslösen.

Durch Einführung eines aliphatischen Säurerestes in die Aminogruppe eines primären Amins, resp. in die Iminogruppe eines sekundären, wodurch Säureamide entstehen, nimmt die Aminwirkung ab,

1) R. Hunt, und R. de M. Taveau, siehe Abschnitt Ammoniumbasen.

2) G. Piazza, I. c. s. S. 280, Anm. 3.

wie auch die Acidylieung von Ammoniak dessen Wirkung herabsetzt. Acetyläthylamin,  $\text{CH}_3 \cdot \text{CO} \cdot \text{NH} \cdot \text{C}_2\text{H}_5$ , ist weniger wirksam als Äthylamin, Acetyldiäthylamin,  $\text{CH}_3 \cdot \text{CO} \cdot \text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$ , weniger wirksam als Diäthylamin. Qualitativ verhalten sich beide gleich wie die nicht acidylierten Produkte.

Die Abschwächung durch den Säuresubstituenten nimmt mit steigendem Molekulargewicht desselben ab.<sup>1</sup> Propionyldiäthylamin,  $\text{C}_2\text{H}_5 \cdot \text{CO} \cdot \text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$ , hat stärkere Aminwirkung als das Acetylprodukt, Butyldiäthylamin,  $\text{C}_3\text{H}_7 \cdot \text{CO} \cdot \text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$ , stärkere als das Propionyl-derivat. Beide stehen aber noch hinter dem nicht substituierten Diäthylamin zurück. Erst das noch um einen Kohlenstoff reichere Valeryldiäthylamin,  $\text{C}_4\text{H}_9 \cdot \text{CO} \cdot \text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$ , kommt ihm gleich, d. h. also das Valerylradikal schwächt die Aminwirkung nicht mehr ab. Ja wenn man die Angaben der Literatur zusammenstellt, so hätte das Valeryl-derivat stärkere Aminwirkung als das nicht acidylierte Diäthylamin. Beim Hund, Kaninchen und der Katze erzeugen 0,12 g pro Kilo subkutan motorische und psychische Erregung und 0,3 g sogar starke Krämpfe und Tod durch Herzlähmung<sup>2</sup>, während hierzu vom Diäthylamin größere Dosen notwendig sind. Die verschiedenen Befunde stammen aber nicht von den gleichen Autoren und sind nicht mit Rücksicht auf Vergleichung erhoben worden. Es dürfte sich verlohnen, die Reihe systematisch zu untersuchen.

Wie sich die höheren Homologe verhalten, ist nicht geprüft.

Bei den nächst höheren Aminen, wenigstens beim Dipropyl- und Diisobutylamin, hat die Acidylieung keinen abschwächenden Einfluß mehr, selbst der Acetylrest ist einflußlos. Acetyl-, Propionyl-, Butyryl-, Valeryldipropylamin sind alle heftige Krampfgifte, dem nicht acidylierten Dipropylamin an Wirksamkeit ziemlich gleichkommend. Dasselbe ist der Fall für das Diisobutylamin. Der Säurerest vermag also dem stark fördernden Einfluß des Alkyls nicht mehr beizukommen. Für das Diamylamin ist dagegen angegeben, daß bei ihm die Acidylieung wieder abschwächend wirkt, und zwar bis hinauf zum Valerianyl-derivat. Valerianyldiamylamin,  $\text{C}_4\text{H}_9 \cdot \text{CO} \cdot \text{N}(\text{C}_5\text{H}_{11})_2$ , soll keine Krampfwirkung haben.<sup>1</sup> Hier ist also jedenfalls der Amincharakter nur noch schwach betont (infolge des schon relativ großen Moleküls der Substituenten) und darum durch den Säurerest leicht abschwächbar.

Wird der freie Imidwasserstoff eines sekundären Amins durch einen aromatischen Säurerest ersetzt, so kommt es auf die Natur desselben an, wie er die Wirksamkeit beeinflußt. Benzoësäure ist ohne namhaften Einfluß. Benzoyldiäthylamin,  $\text{C}_6\text{H}_5 \cdot \text{CO} \cdot \text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$ , verhält sich ziem-

1) H. Hildebrandt, l. c. s. S. 280, Anm. 1.

2) H. Kionka und A. Liebknecht, l. c. s. S. 125, Anm. 1.

lich ähnlich wie Diäthylamin. Der Salizylsäurerest löst dagegen eine beträchtliche Steigerung der Aminwirkung aus. Salizyldiäthylamin,  $C_6H_4(OH) \cdot CO \cdot N(C_2H_5)_2$ , kommt in seiner Wirkungsintensität dem oben besprochenen Thymylmethyldiäthylamin gleich.<sup>1</sup> Diese Erscheinung ist insofern interessant, als beide Produkte in ihrem Aufbau einen prinzipiellen Unterschied aufweisen. Das Thymylmethylderivat ist ein tertiäres Amin, in welchem der aromatische Kern durch eine  $CH_2$ -Gruppe mit dem Stickstoff verkettet ist, das Salizylderivat ein Säureamid, bei welchem die verbindende Gruppe ein CO ist. Trotzdem ist die physiologische Wirkung in qualitativer und quantitativer Hinsicht die gleiche. Zu notieren ist, daß beiden der Besitz einer Hydroxylgruppe im Kern gemeinsam ist und darin dürfte wohl das ausschlaggebende Moment für die Gleichartigkeit der Wirkung zu suchen sein, steht doch das Benzoësäurederivat hinter beiden beträchtlich zurück.

Durch Einführung einer Methylgruppe in das Hydroxyl des Salizyldiäthylamins wird die Wirkung noch mehr verstärkt. Methoxybenzoyldiäthylamin,  $C_6H_4(O \cdot CH_3)CO \cdot N(C_2H_5)_2$ , übertrifft das Salizylderivat.

Eine Steigerung der Aminwirkung ruft auch der Eintritt eines Zimtsäure- (Phenylakrylsäure-)radikals in das Diäthylamin hervor. Cinnamoyldiäthylamin,  $C_6H_5 \cdot CH = CH \cdot CO \cdot N(C_2H_5)_2$ , wirkt stark krampferregend beim Kaninchen. Hier ist wohl der Allylrest das verstärkende Moment.

Gleich den Aminen haben Aminoacetale Ammoniakwirkung. Das gewöhnliche Aminoacetal,  $\begin{array}{c} CH_2 \cdot NH_2 \\ | \\ CH(O \cdot C_2H_5)_2 \end{array}$ , bewirkt starke Erregung, darauf Tod durch Atmungsstillstand. Kaltblütern, die den Respirationsstillstand lange Zeit ertragen, gehen an Herzstillstand zugrunde. Bei ihnen ist auch Lähmung der peripheren Endigungen der motorischen Nerven wie nach tertiären Aminen zu beobachten, ebenso Vasomotoren-lähmung.<sup>2</sup>

Näheres über die quantitativen Verhältnisse ist nicht festgestellt. Es wäre interessant, die Wirksamkeit in quantitativer Hinsicht mit der gleichviel Kohlenstoffatome besitzenden Amine zu vergleichen.

Wie sich Aminoalkohole,  $NH_2 \cdot R \cdot OH$ , pharmakodynamisch verhalten, scheint nicht untersucht worden zu sein. Sie gelten als ziemlich indifferent. Von Ammoniakwirkung dürften sie aber wohl nicht frei sein.

Über Aminoketone fehlen Angaben.

Von Aldehydammoniaken ist Acetaldehydammoniak,  $CH_3 \cdot CH \cdot O \cdot H \cdot NH_2$ , untersucht. Es ruft unter subkutaner und intra-

1) P. Harras, l. c. S. 124, Anm. 2.

2) A. Mallèvre, Untersuchungen über die giftige Wirkung des Aminoacetals, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. 59, 484 (1891).

venöser Applikation bei Säugetieren nach anfänglichen Reizsymptomen Tod durch Atemstillstand hervor. Auch die Herzaktion wird schwer ergriffen.<sup>1</sup> Es verhält sich somit ähnlich wie Amine. Die tödliche Dosis beträgt für den Hund bei subkutaner Beibringung 0,15 bis 0,2 g pro Kilo, bei intravaskulärer 0,04 g.

Das durch langdauerndes Einleiten von Schwefelwasserstoff in eine wässrige Acetaldehydammoniaklösung entstehende Thialdin,  $C_6H_{13} \cdot NS_3$ , bewirkt bei Fröschen zentrale Lähmung, bei Kaninchen Schlafsucht, Verlangsamung der Herzschlagfolge und in größeren Dosen Herzstillstand in Diastole.<sup>2</sup> Es verhält sich also dem Acetaldehyd gleich.

Vom Karbothialdin, das beim Versetzen einer alkoholischen Lösung von Aldehydammoniak mit Schwefelkohlenstoff entsteht, ist angegeben, daß es diastolischen Herzstillstand macht.<sup>3</sup>

Die aus einer Verbindung von Aldehyden mit Hydroxylamin hervorgehenden Aldoxime sind vor allem Blutgifte, verhalten sich aber dem Organismus gegenüber nicht wie Hydroxylamin.<sup>4</sup> Äthylaldoxim,  $CH_3 \cdot CH \cdot N \cdot OH$ , bräunt beim Kaninchen das Blut, ohne daß es zur Methämoglobinbildung kommt. Es erzeugt Dyspnoe. Hunde sind besonders empfindlich. Ihm ähnlich wirkt Benzaldoxim,  $C_6H_5 \cdot CH \cdot N \cdot OH$ .

Die aus einer Verbindung von Ketonen mit Hydroxylamin hervorgehenden Ketoxime sind schon besprochen worden (siehe bei den Ketonen).

Von den Alkylnitraminen ist Methylnitramin,  $CH_3 \cdot NH \cdot NO_2$ , näher untersucht.<sup>5</sup> Es hat sich in den verwendeten Gaben als nur wenig different erwiesen, insbesondere hat es nicht die Eigenschaft vieler Nitrokörper, Hämoglobin in Methämoglobin umzuwandeln.

Werden tertiäre Amine alkyliert unter Bildung von Ammoniumbasen, so treten pharmakodynamische Eigenschaften in den Vordergrund, die bei den Aminen nur schwach ausgebildet sind. Die Ammoniumbasen werden besonders besprochen werden.

Noch mehr als durch den Eintritt von Alkylen wird die Wirksamkeit des Ammoniaks durch den von Säureresten abgeschwächt. Säureamide,  $R \cdot CO \cdot NH_2$ , zeigen nur geringe Ammoniakwirkung. Sie tritt um

1) Giacosa, Arch. per le scienz. med. 10, 293 (Ref. in Fortschritt. d. Med. 1886). — Gibbs und Reichert, l. c. s. S. 73, Anm. 5.

2) Lusini, l. c. s. S. 155, Anm. 1.

3) Lusini, s. Anm. 3. — C. Mazetti, Sopra l'azione fisiologica della carbottaldina, Ann. di Chim. 1890, Juni, 361.

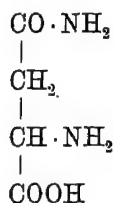
4) G. Scheidemann, Über das Verhalten einiger Hydroxylaminverbindungen im Thierkörper, Inaug.-Diss., Königsberg (1892). — D. J. Leech, Pharmacological action and therapeutic uses of the nitrites and allied compounds, Brit. med. Journ. (1893), I, 1305 u. II. 4, 56, 108 u. 169.

5) B. J. Stokvis, Action physiologique de la méthyl-nitramine, Arch. internat. de Pharmacodyn. 6, 277 (1899).

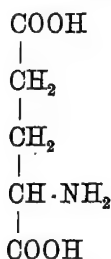
so mehr hervor, je kürzer die Kohlenstoffkette ist. Bei höheren Substituenten ist sie gleich Null, ja dort überwiegt die Wirkung des letzteren (siehe aliphatische und aromatische Amide). Durch Alkylierung am Stickstoff wird die Ammoniakwirkung erhöht. Jedoch nimmt sie mit der Länge der Kohlenstoffkette der Substituenten nicht wesentlich zu (siehe weiter oben).

Hier wären noch die Amide der Aminosäuren zu erwähnen. Sie sind nicht näher untersucht. Aminoacetamid,  $\text{NH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CO} \cdot \text{NH}_2$ , hat in den angewendeten Dosen keine besonderen physiologischen Eigenschaften gezeigt.

Zu bemerken ist, daß von den beiden optisch isomeren Asparaginen,



die d-Form süß schmeckt, die l-Form dagegen geschmacklos ist.<sup>1</sup> Das gleiche gilt für die Glutaminsäure (Aminoglutarsäure)<sup>2</sup>



Säureimide verhalten sich im großen und ganzen wie Amide, sind aber wegen des Vorhandenseins der sehr reaktionsfähigen Imidgruppe weniger indifferent.

Die durch Vertauschen der Carbonylgruppe (CO) gegen eine Karbiimidgruppe (C:NH) aus Säureamiden entstanden zu denkenden Amidine sollen sich physiologisch wenig different verhalten, wenigstens ist angegeben für Acetamidin (Äthenylamidin),  $\text{CH}_3 \cdot \text{C} \begin{smallmatrix} \text{NH} \\ \diagup \text{NH}_2 \end{smallmatrix}$ , und Benzamidin (Benzylamidin),  $\text{C}_6\text{H}_5 \cdot \text{C} \begin{smallmatrix} \text{NH} \\ \diagup \text{NH}_2 \end{smallmatrix}$ , daß Kaninchen sie z. B. in doppelt so großen Dosen als Guanidin erscheinungslos vertragen.<sup>3</sup> Bloß auf die

1) Piutti, Gaz. chim. ital. 17, 126, 182 (1887).

2) Menozzi und Appiani, Acc. d. Lincei (1893) [2], 421.

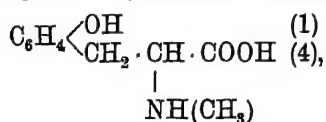
3) E. Pommerrenig, Über Guanidinzersetzung im Tierkörper, Hofmeisters Beiträge 1, 56; (1902).

Dauer schädigen sie die roten Blutkörperchen. Es bleibt zu erklären übrig, worauf diese Indifferenz beruht.

Gänzlich aufgehoben ist der Ammoniakcharakter, wenn das Säureradikal ein freies Karboxyl enthält. Die Aminosäuren,  $R\begin{smallmatrix} \text{NH}_2 \\ \text{COOH} \end{smallmatrix}$ , sind pharmakodynamisch indifferent. Ja sie sind wesentliche Bestandteile des Eiweißmoleküls und stellen als solche wichtige Nahrungsmittel dar. Es scheint indessen, als ob nur die niederen Aminosäuren gänzlich indifferent wären, d. h. diejenigen, welche im Eiweiß vorkommen oder wenigstens solche mit annähernd gleicher Kohlenstoffzahl und Struktur.

Es ist nicht untersucht, ob eine Differenz zwischen  $\alpha$ -,  $\beta$ -,  $\gamma$ - usw. Aminosäuren besteht.

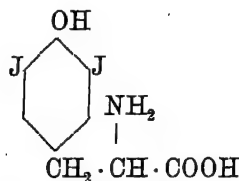
Am Stickstoff alkylierte oder arylierte Aminosäuren wirken weniger indifferent. N-Methyltyrosin (Surinamin, Rhatanin),



soll physiologisch unwirksam sein.

Für das N-Phenylglykokoll (Anilidoessigsäure),  $\text{C}_6\text{H}_5 \cdot \text{NH} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{COOH}$ , ist angegeben, daß es in Dezigrammdosen für Kaninchen giftig ist (näheres siehe später bei Anilidoessigsäure). Bei ihm dominieren die Anilineigenschaften.

Von im zyklischen Kern halogenierten Aminosäuren ist Dijodtyrosin



untersucht.<sup>1</sup> Es hat beim Kaninchen toxische Wirkung, indem bei täglicher peroraler Zufuhr von 1 g die Tiere nach einigen Tagen eingehen. Es dürfte sich um eine Jodwirkung handeln, da schon durch die Verdauungssäfte das Jod abgespalten wird<sup>2</sup>, und die Tiere nach der Eingabe der Substanz viel ionisiertes Jod im Harn ausscheiden.

Wie Aminosäuren sind Aminosäureester wenigstens in geringeren Dosen frei von Ammoniakwirkung. Zu erwarten wäre sogar, daß sie narkotische Eigenschaften hätten, wie die stickstofffreien Ester. Doch existieren hierüber keine systematischen Untersuchungen. Glykokoll-

1) A. Oswald, Über den Abbau des Dijodtyrosins im tierischen Organismus, Zeitschr. f. physiol. Chem. 65, 141 (1910).

2) A. Oswald, Über die Einwirkung des Trypsins auf 3-, 5-Dijod-L-tyrosin, Zeitschrift f. physiol. Chem. 62, 432 (1909).



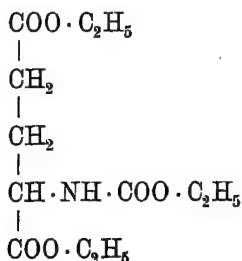
äthylester,  $\text{NH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{COO} \cdot \text{C}_2\text{H}_5$  (als Chlorhydrat), ist in Dosen von 0,7 g auf das Körperkilo peroral beim Hund ohne betäubende Wirkung.<sup>1</sup> Damit ist freilich nicht gesagt, daß größere Dosen nicht doch hypnotische Eigenschaften haben.

Der Glutaminsäurediäthylester,  $\text{C}_2\text{H}_5 \cdot \text{OOC} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}(\text{NH}_2) \cdot \text{COO} \cdot \text{C}_2\text{H}_5$ , verursacht Blutdrucksenkung<sup>2</sup>, verhält sich also wie ein Amin, als welches er auch aufzufassen ist.

Der salzsaure Tyrosinäthylester,  $\text{C}_6\text{H}_4 \begin{smallmatrix} \text{OH} \\ \diagdown \end{smallmatrix} \text{CH}_2 \cdot \text{CH}(\text{NH}_2) \cdot \text{COO} \cdot \text{C}_2\text{H}_5$  (1)

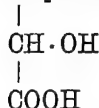
ist beim Hund in Gaben bis zu 2 g pro Kilo subkutan und intravenös ohne akute Wirkung. Beim Kaninchen hat die subkutane Zufuhr von 1 g pro Kilo Abszeßbildung zur Folge<sup>3</sup>, doch fragt es sich, ob diese Wirkung nicht auf Verunreinigungen beruht.

Zu erwähnen ist, daß für Karbäthoxyglutaminsäurediäthylester,



festgestellt ist, daß er beim Kaninchen in Dosen von 0,16 g pro Kilo, intravenös beigebracht, Krämpfe und Tod am folgenden Tag herbeiführt.<sup>2</sup> In ähnlicher Weise dürfte auch der nicht karboxylierte Glutaminsäurediäthylester wirken und damit ist zu erwarten, daß auch andere Aminosäureester in hohen Dosen diese Wirkung haben.

Gleich den Aminosäuren sind Oxyaminosäuren, resp. ihre Ester frei von Krampfwirkung. Nachgewiesen ist das für Oxyaminopropionsäure,  $\text{CH}_2 \cdot \text{NH}_2$  und Oxyaminobuttersäure,  $\text{C}_3\text{H}_5(\text{OH})(\text{NH}_2) \cdot \text{COOH}$ .



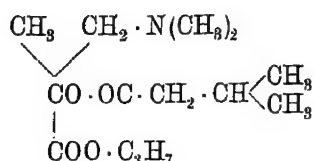
Durch geeignete Substitution können Oxyaminosäuren sogar narкотische Eigenschaften erlangen. Das trifft zu z. B. für den  $\beta$ -Dimethylamino- $\alpha$ -isovalerylisobuttersäurepropylester<sup>4</sup>,

1) S. Fränkel, Über die pharmakologische Bedeutung der bigeminierten Äthylgruppen, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., Suppl.-Bd. 1908, 181.

2) M. Cloetta und F. Wünsche, l. c. s. S. 282, Anm. 2.

3) R. Cohn, Über das Verhalten des salzsauren Tyrosinäthyläthers im tierischen Organismus, Zeitschr. f. physiol. Chem. 14, 189 (1890).

4) E. Fourneau, Journ. de Pharm. et de Chim. 27, 513.



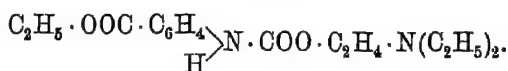
Der Körper ist als Schlaf- und Beruhigungsmittel empfohlen worden.

Im Gegensatz zu den Aminosäuren ist die eine Aminogruppe am Karboxylkohlenstoff tragende Karbaminsäure,  $\text{H}_2\text{N} \cdot \text{COOH}$ , ein starkes Krampfgift.<sup>1</sup> Ihr Verhalten beruht darauf, daß sie im freien Zustande sehr unbeständig ist und im Organismus leicht in ihre Bestandteile, Ammoniak und Kohlensäure, zerfällt. Wird das Karboxyl verestert, so wird sie resistenter und dann zeigt sie auch geringere motorische Wirkung. Karbaminsäurealkylester (Urethane),  $\text{H}_2\text{N} \cdot \text{COO} \cdot \text{R}$ , haben die Eigenschaften der aliphatischen Ester, sie wirken hypnotisch. Wir verweisen auf das im Kapitel I gesagte. Zu den dort besprochenen soll noch eine Gruppe von Urethanen angeführt werden, die sich von jenen dadurch unterscheiden, daß der alkoholische Teil stickstoffhaltig ist, also ein Alkylamin darstellt. Zu nennen ist Phenylkarbaminsäurediäthylaminoäthanolester,  $\text{C}_6\text{H}_5 \begin{array}{c} \diagup \\ \text{H} \end{array} \text{N} \cdot \text{COO} \cdot \text{C}_2\text{H}_4 \cdot \text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$ , und seine Derivate.<sup>2</sup>

Bei diesen Verbindungen werden die hypnotischen Eigenschaften durch die des basischen Teils beinahe vollständig verdeckt. Sie bewirken, wenn überhaupt, nur kurzen Schlaf, dafür haben sie Krampfwirkung. Außerdem kommt ihnen Lokalanästhesievermögen zu, von welchem später die Rede sein soll (siehe bei Kokain).

Das erwähnte Produkt hat nur relativ geringe Schlafwirkung. Etwas ausgesprochener ist sie beim Methylphenylkarbaminsäurediäthylaminoäthanolester,  $\text{C}_6\text{H}_5 \begin{array}{c} \diagup \\ \text{CH}_3 \end{array} \text{N} \cdot \text{COO} \cdot \text{C}_2\text{H}_4 \cdot \text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$ . Er ist auch weniger giftig als der vorige. Die entsprechende Äthylphenylverbindung ist wiederum giftiger und noch giftiger ist das Propylphenylderivat. Stärkere Krampfwirkung hat die Diphenylverbindung.

Der p-Äthoxyphenylkarbaminsäurediäthylaminoäthanolester,  $\text{C}_2\text{H}_5\text{O} \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \begin{array}{c} \diagup \\ \text{H} \end{array} \text{N} \cdot \text{COO} \cdot \text{C}_2\text{H}_4 \cdot \text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$ , wirkt wie das nicht äthoxylierte Produkt. Weniger giftig ist das p-Karboxyäthylderivat, Karboxyäthylphenylkarbaminsäurediäthylaminoäthanolester,

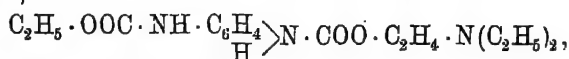


1) Siehe Kap. Säureamide (S. 138).

2) K. Fromherz, Phenylurethanderivate als Lokalanästhetika, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 76, 257 (1914).

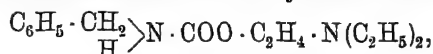
p-Aminophenylkarbaminsäurediäthylaminoäthanolester,  
 $\text{NH}_2 \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \begin{smallmatrix} \diagup \\ \text{H} \end{smallmatrix} \text{N} \cdot \text{COO} \cdot \text{C}_2\text{H}_4 \cdot \text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$ , ist bedeutend giftiger.

Karboxäthyl-p-aminophenylkarbaminsäurediäthylaminoäthanolester,

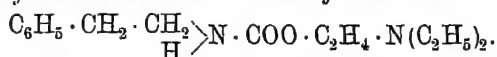


ist weniger giftig, als das einfache Aminophenylderivat. Vor den anderen Verbindungen zeichnet er sich durch den Besitz einer zweiten Urethangruppe aus. Trotz derselben ist eine Verstärkung der narkotischen Wirksamkeit nicht nachzuweisen.

Als substituierte Methylurethane sind folgende Produkte zu bezeichnen: Benzylkarbaminsäurediäthylaminoäthanolester,



und Homobenzylkarbaminsäurediäthylaminoäthanolester,



Ersteres zeigt eine Giftigkeit, die der des Phenylderivats gleichkommt, letzteres eine etwa doppelt so starke.

Karbaminthiosäure,  $\text{H}_2\text{N} \cdot \text{CO} \cdot \text{SH}$ , ist pharmakodynamisch nicht näher untersucht.

Karbaminthiosäureäthylester (Thiourethan),  $\text{NH}_2 \cdot \text{CO} \cdot \text{S} \cdot \text{C}_2\text{H}_5$ , ist wenig wirksam.

Thiokarbaminsäureäthylester (Xanthogenamid),  $\text{NH}_2 \cdot \text{CS} \cdot \text{O} \cdot \text{C}_2\text{H}_5$ , ist giftig. Beide haben ihren Angriffspunkt vorwiegend im Großhirn und bewirken erst spät und in großen Dosen medulläre Erscheinungen.<sup>1</sup>

Als Amid der im freien Zustande nicht existierenden Kohlensäure,  $\text{CO}(\text{OH})_2$ , ist der Harnstoff (Karbamid),  $\text{CO}(\text{NH}_2)_2$ , aufzufassen. Er ist zusammen mit den aliphatischen Säureamiden schon behandelt worden, auf welches Kapitel (siehe S. 137) wir verweisen.

Desgleichen sind die Alkylderivate des Harnstoffs schon besprochen worden (siehe S. 137), Arylderivate verhalten sich wie nicht substituierter Harnstoff. Das ist wenigstens für Phenylharnstoff,  $\text{C}_6\text{H}_5 \cdot \text{NH} \cdot \text{CO} \cdot \text{NH}_2$ , erwiesen. Er läßt am Kaninchen keine besondere Wirkung erkennen.

In Verbindung mit Säureradikalen verhält sich Harnstoff wie eine Aminogruppe. Säureureide,  $\text{R} \cdot \text{CO} \cdot \text{NH} \cdot \text{CO} \cdot \text{NH}_2$ , kommen pharmakodynamisch den Säureamiden gleich (siehe diese), Ureidosäuren,  $\text{R} \begin{smallmatrix} \diagup \\ \text{NH} \cdot \text{CO} \cdot \text{NH}_2 \\ \diagdown \\ \text{COOH} \end{smallmatrix}$ , den Aminosäuren.

1) P. Binet, Recherches pharmacologiques sur quelques uréthanes et sur la thiourée, Rev. méd. de la Suisse rom. 13, 628 (1893). — W. J. Smith, Über das Verhalten von Carbaminsäureäthylester und Thiocarbaminsäureäthylester, Pflügers Arch. 53, 481 (1893).

Hydantoin (Glykolylharnstoff),  $\text{CO} \begin{array}{l} \text{NH} - \text{CH}_2 \\ | \\ \text{NH} - \text{CO} \end{array}$ , ist ungiftig (siehe Kap. I).

Thiohydantoin,  $\text{CS} \begin{array}{l} \text{NH} - \text{CH}_2 \\ | \\ \text{NH} - \text{CO} \end{array}$ , ist für Kaninchen giftig. Weniger giftig ist 2-Thio-4-methylhydantoin. 2-Thiohydantoin-4-essigsäure ist wirkungslos.<sup>1</sup>

Wird im Harnstoff der Sauerstoff gegen die zweiwertige Imidogruppe vertauscht, wodurch eine den Amidinen analoge Verbindung entsteht, so stellt sich wieder motorische Wirkung ein.

Guanidin (Imidoharnstoff, Karbamidin),  $\text{C} \begin{array}{l} \text{NH}_2 \\ \diagup \text{NH} \\ \diagdown \text{NH}_2 \end{array}$ , löst gesteigerte

Reflexerregbarkeit und Krämpfe und im weiteren zentrale Lähmung aus. Daneben hat es eine erregende Wirkung auf die peripheren Endigungen der motorischen Nerven. 0,02 g Guanidinchlorid auf 100 g Frosch unter die Haut eines Oberschenkels gebracht, lösen nach wenigen Minuten Zuckungen in den Zehen des gleichen Beines aus<sup>2</sup>, welche sich allmählich, in dem Maße wie die Resorption erfolgt, auf den übrigen Körper ausbreiten. Diese Zuckungen können tagelang andauern. Auch an isolierten Extremitäten oder sogar einzelnen Muskeln sind sie z. B. durch Eintauchen in verdünnte Guanidinkochsalzlösung oder wässrige Guanidinchloridlösung auslösbar. Sie sind faszikulärer Natur, d. h. ergreifen abwechselungsweise einzelne Muskelbündel.<sup>3</sup> Sie können stundenlang andauern.

Interessanterweise werden die Guanidinzuckungen durch Kalzium- und Magnesiumsalze (Chloride) unterdrückt<sup>4</sup>, wie das für die Natriumzuckungen der Fall ist. Es dürfte sich also um einen ähnlichen Antagonismus handeln, wie zwischen dem einwertigen Natriumion und dem zweiwertigen Kalziumion. Hieraus ist zu entnehmen, daß Guanidin als Guanidiniumion  $[\text{C}(\text{NH}_2)_3]^+$  wirkt.

Die Analogie zwischen Guanidin- und Natronsalz wird noch vollständiger, dadurch daß beide die Eigenschaft haben, die Leistungsfähigkeit der Muskeln zu steigern und Neigung zur Kontraktur zu erzeugen. Auch dieser Effekt wird durch die genannten zweiwertigen Kationen aufgehoben.

1) H. B. Lewis, Journ. of biol. Chem. **13**, 347 (1912).

2) E. Gergens und E. Baumann, l. c. S. 149, Anm. 1. — F. Putzeys und A. Swaen, Über die physiologische Wirkung des schwefelsauren Guanidins, Pflügers Arch. **12**, 597 (1876).

3) J. Rothberger, Weitere Mitteilungen über Antagonisten des Curarins, Pflügers Arch. **92**, 413 (1902).

4) H. Fühner, Curarestudien, I. Die periphere Wirkung des Guanidins, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. **58**, 1 (1908).

Zu erwähnen ist, daß Nervendurchschneidung auf die Zuckungen ohne Einfluß ist, daß dagegen Kurarin sie sistiert. Hieraus läßt sich schließen, daß der Angriff peripher erfolgt. Nach neueren Untersuchungen geschieht er direkt auf die Muskelsubstanz, da auch der entnervte Muskel reagiert.<sup>1</sup>

Auf die Erregung der peripheren Nervenenden folgt nach einiger Zeit Lähmung. Diese gibt sich zeitlich erst kund, nachdem bereits zentrale Lähmung eingetreten ist. Nach Dosen von 0,12 g auf 100 g Frosch (*Rana temporaria*), resp. 0,2 bis 0,4 g auf 100 g *Rana esculenta* ist die periphere Nervenlähmung total, während der Muskel in ungeschwächter Weise erregbar ist.<sup>2</sup> Die tödliche Dosis beträgt bei der *R. temporaria* 0,3 g auf 100 g Tier.<sup>3</sup>

Säugetiere reagieren mit allgemeiner Lähmung, die von Streckkrämpfen unterbrochen ist. Die fibrillären Zuckungen sind nur schwach angedeutet. Kaninchen zeigen auf subkutane oder perorale Applikation von 0,5 g Guanidinkarbonat oder -hydrochlorid auf das Körperkilo zunächst eigentümliche Schüttelbewegungen des Kopfes und der Ohren, die von feinschlägigen Zitter- und Flimmerbewegungen begleitet sind, welche in der Nackengegend beginnen und sich allmählich über die ganze Körpermuskulatur erstrecken. Nach einiger Zeit stellen sich Krämpfe ein, denen Lähmung folgt, die 3 bis 5 Stunden nach der Applikation in Tod übergeht. Bei Gaben von 0,3 g pro Kilo erliegen die Tiere in der Regel erst nach 48 Stunden. Dabei machen sich im ersten halben bis ganzen Tag gar keine Erscheinungen geltend. Erst am zweiten Tag entwickeln sich Krämpfe, die nach mehrstündigem Andauern zum Tode führen.<sup>4</sup> Auf 0,06 bis 0,13 g pro Kilo, intraperitoneal, zeigen Kaninchen tonische Krämpfe, Tremor, Koordinationsstörungen und gesteigerte Erregbarkeit gegenüber dem galvanischen Strom.<sup>5</sup> Bei der Katze bewirkt Guanidin Steigerung der motorischen und psychischen Erregbarkeit, Zuckungen vereinzelter Muskelgruppen bis zu schweren allgemeinen Krämpfen, vermehrte Speichelsekretion und weite Pupillen. Bei der weißen Ratte löst Guanidin eine, vielleicht auf Bronchospasmus beruhende, Atemnot, Salivation, Nasenkratzen, motorische Unruhe, Muskelzuckungen und Krämpfe und danach Mattigkeit aus. Die letale Dosis beträgt für die Katze 0,1 g pro Kilo intraperitoneal, bei der weißen

1) M. Camis, Physiological and histological observations on muscles chiefly in relation to the action of guanidine, *Journ. of Physiol.* **39**, 73 (1910).

2) J. S. Meighan, Some observations on the action of guanidine on frog's muscle, *Journ. of Physiol.* **51**, 51 (1917).

3) Eigene Beobachtung.

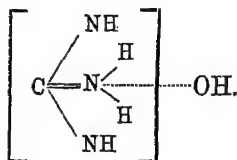
4) E. Pommerrenig, l. c. s. S. 287, Anm. 3.

5) N. Paton, L. Findlay and D. Burns, On guanidine or methylguanidine as a toxic agent in the tetany following parathyroidectomy, *Journ. of Physiol.* **49**, *Proc. of the Physiol. Soc.* XVII (1915).

Ratte 0,15 bis 0,2 g pro Kilo gleichfalls intraperitoneal.<sup>1</sup> Bei wirbellosen Tieren wirkt Guanidin ähnlich wie bei Vertebraten.<sup>2</sup>

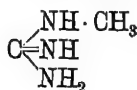
Es mag erwähnt werden, daß Guanidin und seinen näheren Derivaten (Methyl- und Dimethylguanidin) eine genetische Bedeutung für den als Tetanie bekannten Symptomenkomplex zugeschrieben wird<sup>3</sup>, und daß in den Fäces tetaniekranker Kinder Methylguanidin gefunden worden ist.<sup>4</sup>

Guanidin reagiert sehr stark alkalisches. Es stellt eine der stärksten organischen Basen dar und steht in bezug auf Basizität zwischen Tetramethyl- und Tetraäthylammoniumhydroxyd, welche Kali und Natron an basischer Stärke nahezu gleichkommen.<sup>5</sup> Diesem Umstande entsprechend verhalten sich die Guanidinsalze chemisch wie Alkalisalze und ihre Eigenschaften werden am besten verständlich, wenn man das Guanidin in wässriger Lösung als einsäuerige Ammoniumbase auffaßt, als Guanidiniumhydroxyd<sup>6</sup>,

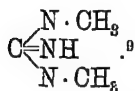


Interessant ist, daß das Natrium- und Guanidiniumion genau die gleiche Wanderungsgeschwindigkeit besitzen<sup>7</sup> und demgemäß äquimolekulare Lösungen der Natrium- und Guanidiniumsalze dieselbe Leitfähigkeit aufweisen.

Wie Guanidin verhält sich pharmakodynamisch Methylguanidin<sup>8</sup>,



und Dimethylguanidin,



Dicyandiamidin (Guanylharnstoff),  $\text{NH}_2 \cdot \text{C}(\text{NH}) \cdot \text{NH} \cdot \text{CO} \cdot \text{NH}_2$ , ist in Form seines Hydrochlorids in Dosen von 1 g subkutan gereicht

1) R. Klinger, Beiträge zur pharmakologischen Wirkung des Guanidins, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. **90**, 129 (1921).

2) J. S. Sharpe, The action of guanidine on the neuro-myal system of decapod crustacea, Journ. of Physiol. **51**, 159 (1917).

3) Koch, Journ. of biol. Chem. **12** und **15** (1912/13).

4) Sharpe, Biochem. Journ. **14**, 46 (1920).

5) G. Bredig, Über die Affinitätsgröße der Basen, Zeitschr. f. physikal.-Chem. **13**, 299 (1894).

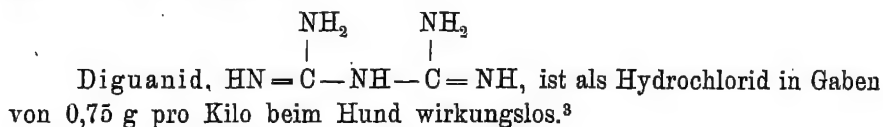
6) K. Großmann und B. Schück, Zur Kenntnis des Guanidinkarbonats, Chem. Zeitg. **30**, 1205 (1906).

7) G. Bredig, Beiträge zur Stöchiometrie der Ionenbeweglichkeit, Zeitschr. f. physikal. Chem. **13**, 191 (1894).

8) E. Gergens und E. Baumann, l. c. s. S. 149, Anm. 1. — F. Putzeys und A. Swaen, l. c. s. S. 292, Anm. 2. — R. Klinger, l. c. s. Anm. 1.

9) Brieger, Ptomaine, III, 38. — R. Klinger, l. c. s. Anm. 1.

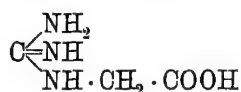
bei Kaninchen wirkungslos<sup>1</sup>, ebenso das Sulfat bei der Maus.<sup>2</sup> Der Hund erträgt reaktionslos 4 bis 5 g pro Kilo peroral innerhalb 5 Tagen in geteilten Dosen gereicht. Meerschweinchen gehen auf 3,5 g pro Kilo in geteilten Dosen innerhalb drei Tagen gereicht nach einigen Tagen ein. Es scheint sich um eine Ätzwirkung von Ammoniak auf die Darmschleimhaut zu handeln.



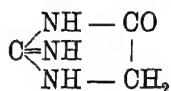
Aminoguanidin,  $\text{NH}_2 \cdot \text{C}(\text{NH}) \cdot \text{NH} \cdot \text{NH}_2$ , verhält sich wie Guanidin.<sup>4</sup>  
(Vgl. im übrigen bei Hydrazin.)

Das durch Addition von Benzaldehyd und Aminoguanidin entstehende Benzalaminoguanidin macht bei Warmblütern klonische Krämpfe, bei Fröschen nur Lähmung ohne fibrilläre Zuckungen.<sup>5</sup>

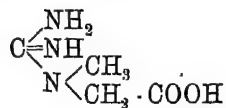
Durch Einführung einer freien Karboxylgruppe in das Guanidinmolekül wird die Wirksamkeit aufgehoben. Guanidinessigsäure (Glykocyamin)



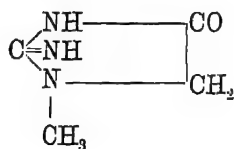
ist physiologisch indifferent (1,4 g pro Körperkilo peroral sind wirkungslos). Desgleichen sein Anhydrid, das Glykocyamidin,



Des weiteren sind das Essigsäuresubstitutionsprodukt des Methylguanidins, das Kreatin (Methylguanidinessigsäure),



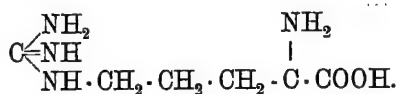
und sein Anhydrid, das Kreatinin,



- 1) E. Gergens und E. Baumann, l. c. s. S. 149, Anm. 1.
- 2) Löw, l. c. s. S. 149, Anm. 5.
- 3) A. Stutzer und J. Söll, l. c. s. S. 149, Anm. 1.
- 4) Thiele, Über Nitro- und Amidoguanidin, Liebigs Anna'. 270, 25 (1892). — Jordan, Inaug.-Diss., Dorpat (1892).
- 5) Jordan, l. c. s. Anm. 4.

indifferent, welche beide in der Muskelsubstanz, resp. im Harn als normale Bestandteile vorkommen.

Ein Guanidinderivat ist ferner das Arginin, eine  $\alpha$ -Amino- $\delta$ -guanidinvaleriansäure,



Sie ist physiologisch indifferent. Sie ist ein Bestandteil der meisten Eiweißkörper.

Der mit dem Harnstoff sonst identische, aber an Stelle des Sauerstoffatoms ein Schwefelatom enthaltende Thioharnstoff,  $\begin{array}{c} \text{NH}_2 \\ \diagup \\ \text{CS} \\ \diagdown \\ \text{NH}_2 \end{array}$ , ist giftig. Er bewirkt sowohl beim Kalt- wie beim Warmblüter zentrale (Hirn- und Rückenmarks-) Lähmung und nach anfänglicher Erregung Verminderung der Atem- und Herzstätigkeit bis zum Stillstand.<sup>1</sup> Beim Frosch hat man außerdem tetanische Konvulsionen gesehen. Das Vergiftungsbild dürfte als Ammoniakwirkung aufzufassen sein, die auf die geringere Beständigkeit des Schwefelharnstoffs im Vergleich zum Harnstoff zurückzuführen ist. Damit steht auch die relativ geringe Giftigkeit im Einklang. Die tödliche Dosis beträgt beim Frosch 1 g auf 100 g Tier, beim Meerschweinchen 4 g pro Kilo subkutan.<sup>2</sup> 2 g pro Kilo intravaskulär beigebracht lösen beim Hund nur unbedeutende Pulsverlangsamung und geringe Verstärkung der Atmung aus.<sup>3</sup>

Bei der Alkylierung gestalten sich die Verhältnisse ziemlich gleich wie beim schwefelfreien Harnstoff. Bei der Substituierung bloß der einen Aminogruppe treten keine wesentlichen Änderungen auf. Äthyl-

thioharnstoff,  $\begin{array}{c} \text{NH}_2 \\ \diagup \\ \text{CS} \\ \diagdown \\ \text{NH} \cdot \text{C}_2\text{H}_5 \end{array}$ , verhält sich physiologisch wie Thioharnstoff. Methylthioharnstoff scheint nicht näher untersucht worden zu sein.

Werden beide Aminogruppen alkyliert, so macht sich zunächst eine narkotische Wirkung geltend, wie beim einfach substituierten (schwefelfreien) Harnstoff, daneben kommt aber auch wie bei den homologen schwefelfreien Verbindungen der Ammoniakcharakter zum Vorschein.

Dimethylthioharnstoff,  $\begin{array}{c} \text{NH} \cdot \text{CH}_3 \\ \diagup \\ \text{CS} \\ \diagdown \\ \text{NH} \cdot \text{CH}_3 \end{array}$ , ruft in Dosen von 2 g

1) K. Lange, Über das Verhalten der Schwefelharnstoffe im thierischen Körper, Inaug.-Diss., Rostock (1892). — A. Döllken, Die Wirkung von drei isomeren Sulfoharnstoffderivaten, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 38, 321 (1897).

2) P. Binet, l. c. s. S. 291, Anm. 1.

3) Gibbs und Reichert, l. c. s. S. 123, Anm. 3.



intravenös beim Kaninchen kurzdauernde Narkose hervor, danach gesteigerte Atem- und Pulsfrequenz.

Beim Methyläthylthioharnstoff,  $\begin{array}{c} \text{NH} \cdot \text{CH}_3 \\ \diagup \\ \text{CS} \\ \diagdown \\ \text{NH} \cdot \text{C}_2\text{H}_5 \end{array}$ , kommt neben der narkotischen die Ammoniakwirkung noch mehr zur Geltung. 2 g verursachen beim Hund neben Schlafsucht gesteigerte Atemfrequenz und später Reflexsteigerung, Tetanus und Tod.

Bemerkenswerterweise erhöht der Eintritt einer Acetylgruppe die Wirksamkeit des Thioharnstoffs beträchtlich. Acetylthioharnstoff,

$\begin{array}{c} \text{NH}_2 \\ \diagup \\ \text{CS} \\ \diagdown \\ \text{NH} \cdot \text{CO} \cdot \text{CH}_3 \end{array}$ , ist mit starken giftigen Eigenschaften ausgestattet. Dieses

Verhalten stimmt mit dem der übrigen Amide nicht überein. Doch ist zu bemerken, daß der Harnstoff auch chemisch mit den übrigen Amidn nicht ohne weiteres vergleichbar ist. Bei den Amidn macht sich Ammoniakwirkung geltend, beim Harnstoff, wie wir gesehen haben, wegen seiner großen Beständigkeit nicht. Schon der Ersatz des Sauerstoffs durch Schwefel macht ihn giftiger. Durch den Eintritt einer im Organismus leicht abspaltbaren Acetylgruppe wird der Harnstoffcharakter noch mehr abgeschwächt und dadurch eben der Amidcharakter mehr betont.

Der Eintritt eines ungesättigten Alkyls in das Thioharnstoffmolekül verändert den physiologischen Charakter desselben stärker als der eines gesättigten, wie ja allgemein ungesättigte aliphatische Radikale einen namhafteren Einfluß auf angegliederte Verbindungen ausüben als ge-

sättigte. Äthylenthioharnstoff,  $\begin{array}{c} \text{NH}_2 \\ \diagup \\ \text{CS} \\ \diagdown \\ \text{NH} \cdot \text{CH} = \text{CH}_2 \end{array}$ , hat im Gegensatz

zum Äthylthioharnstoff narkotische Wirkung, wenn auch nur schwach. Interessant wäre es, seine Wirkung namentlich auf die Respiration zu untersuchen, da ungesättigte aliphatische Radikale das verlängerte Mark relativ stärker affizieren als gesättigte.

Eine ausgesprochen differente Wirkung weist das nächste Homologon auf. Allylthioharnstoff,  $\begin{array}{c} \text{NH}_2 \\ \diagup \\ \text{CS} \\ \diagdown \\ \text{NH} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH} = \text{CH}_2 \end{array}$ , bewirkt in ge-

ringen Dosen Erregung des Zentralnervensystems, die sich in allgemeinem Zittern, Erbrechen, Speichelfluß usw. äußert, in größeren Dosen zentrale (motorische) Lähmung, in der der Tod erfolgt.<sup>1</sup> Eine ausgesprochene depressive Wirkung hat er auf die Respirationstätigkeit<sup>2</sup>,

1) Lange, l. c. s. S. 296, Anm. 1. — Döllken, l. c. s. S. 296, Anm. 1. — P. Große, Ein Fall von Vergiftung nach Gebrauch von Thiosinamin, Münch. med. Woch. (1908), 910.

2) M. V. Tyrode, The general action of thiosinamin, Arch. intern. de Pharmac. 19, 195 (1909).

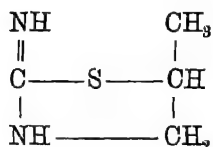
weniger auf die des Herzens. Der Tod erfolgt durch primäre Herzlähmung.

Es handelt sich hier um unverkennbare Ammoniakwirkung, erhöht durch die des Allylrestes. Es mag angeführt werden, daß man bei der Sektion der vergifteten Tiere oft Lungenödem, wie auch Hydrothorax und Anasarca beobachtet, doch handelt es sich hierbei nur um eine terminale Erscheinung, die nichts Spezifisches darstellt. Die tödliche Dosis beträgt für den Frosch 0,5 g auf 100 g Tier, beim Warmblüter 0,8 bis 1 g pro Kilo.

Allylthioharnstoff hat die Eigenschaft, lokal erweichend auf die tierischen Gewebe zu wirken. Man hat sie praktisch zur Erweichung von Narbengewebe und fibrösen Verwachsungen zu verwenden gesucht. Die Substanz ist als Thiosinamin im Handel. Die Anwendung geschieht extern oder subkutan (0,2 bis 0,5 ccm einer 15 proz. Lösung).<sup>1</sup> Die Wirkung ist jedoch nicht konstant. Auch auf den allgemeinen Stoffwechsel wirkt es fördernd ein.

Durch Substituierung der zweiten Aminogruppe wird die Wirkung verstärkt. Allyläthylthioharnstoff,  $\begin{array}{c} \text{NH} \cdot \text{C}_2\text{H}_5 \\ \diagup \text{CS} \\ \diagdown \text{NH} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH} = \text{CH}_2 \end{array}$ , verursacht beim Hund intravenös schon in Dosen von 0,3 g pro Kilo Speicheln, Zittern, Flankenatmung und Krämpfe.

Der beim Erhitzen mit rauchender Salzsäure aus Allylthioharnstoff unter Ringschluß entstehende, ihm isomere Propylenpseudothioharnstoff,

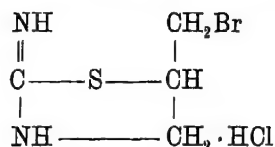


zeigt einen physiologisch wesentlich anderen Charakter. Er hat die Eigenschaften der heterozyklischen Ringsysteme. Er wirkt erregend auf das Zentralnervensystem und führt schon in kleinen Dosen zum Tod durch Lähmung der lebenswichtigen Zentren und Aufheben der Herz-tätigkeit. Die Lähmung erstreckt sich im wesentlichen auf das Rückenmark und die medulla oblongata. Beim Frosch erzeugt das Chlorhydrat in Dosen von 0,02 g auf 100 g Tier subkutan starke Steigerung der Reflexerregbarkeit, die zur Bildung reflektorischer, hauptsächlich tonischer Krämpfe führt, worauf dann schlaffe Lähmung folgt. Auch eine geringe Einwirkung auf die peripheren motorischen Nervenendigungen ist zu erkennen, die eine Verminderung ihrer Erregbarkeit zeigen. Im

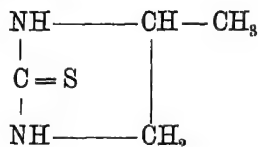
1) Hartmann, Das Thiosinamin und seine therapeutische Anwendung, Inaug.-Diss., Bonn (1908).

weiteren wird die Atemfrequenz gesteigert und die Herztätigkeit abgeschwächt und später ganz aufgehoben. Beim Warmblüter (Kaninchen) wirken 0,05 g pro Kilo subkutan im wesentlichen gleich. Auch hier tritt die starke Steigerung der Reflexerregbarkeit in den Vordergrund des Vergiftungsbildes. Die Tiere sind unruhig, zeigen allgemeines Zittern, Speichel- und Tränenfluß, beschleunigte Atmung, darauf klonisch-tonische Krämpfe, namentlich reflektorischer Art, und gehen schließlich unter Atemstillstand zugrunde. Die Herztätigkeit und der Blutdruck bleiben bis zum Tode ziemlich unbeeinflusst. Bei peroraler Applikation ist die Wirkung die gleiche, nur schwächer. Die tödliche Dosis für Kaninchen, Katzen und Ratten ist 0,06 g auf das Körperkilo subkutan; bei peroraler Einverleibung ist sie nicht wesentlich höher.

Ganz gleich wie die erwähnte Substanz verhalten sich ihre Halogensubstitutionsprodukte. Untersucht sind der Monobrom- und Monojodpropylen- $\psi$ -thioharnstoff resp. ihr salzsaures Salz



Der durch Erhitzen von Propylendiamin und Schwefelkohlenstoff in Gegenwart von Wasser entstehende, dem Thiosinamin gleichfalls isomere Propylenthioharnstoff,



stellt ebenfalls ein Ringsystem dar. Physiologisch verhält er sich dementsprechend der eben erwähnten Verbindung gleich, nur läßt sich beim Warmblüter eine betäubende Wirkung nachweisen. Auch steht seine Wirksamkeit in quantitativer Hinsicht derjenigen der Pseudoharnstoffbase nach. Bei *Rana esculenta* sind 0,2 g auf 100 g Tier so gut wie unwirksam, bei Ratten solche von 0,2 bis 0,3 g auf 100 g, während jene schon in zehnfach geringerer Menge bereits tödlich wirkt. Erst die doppelte Gabe läßt die Erscheinungen deutlich zutage treten.

Durch Substituierung eines Aminwasserstoffes des Thioharnstoffs mittels eines aromatischen Restes nimmt die Wirkung auf die motorischen

Zentren bedeutend zu. Phenylthioharnstoff,  $\begin{array}{c} \text{NH}_2 \\ | \\ \text{CS} \\ | \\ \text{NH} \cdot \text{C}_6\text{H}_5 \end{array}$ , ist höchst giftig.

Weniger giftig ist dagegen Diphenylthioharnstoff,  $\begin{array}{c} \text{NH} \cdot \text{C}_6\text{H}_5 \\ | \\ \text{CS} \\ | \\ \text{NH} \cdot \text{C}_6\text{H}_5 \end{array}$ .

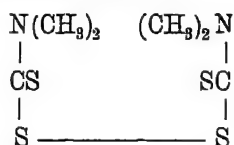
In Dosen von 1 g pro Kilo peroral ist er beim Hund unwirksam. Die tödliche Dosis beträgt bei peroraler Zufuhr für das Kaninchen 1,5 g pro Kilo, für die Katze 0,7 g.<sup>1</sup> Die Vergiftungserscheinungen sind zentrale Lähmung, Diarrhoe, Cyanose, danach gesteigerte Erregbarkeit und Beschleunigung der Atem- und Herztätigkeit und schließlich Krämpfe, Koma und Tod. Das Blut ist schokoladebraun verfärbt.

Di-o-toluylothioharnstoff,  $\begin{array}{c} \text{NH} \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{CH}_3 \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{CS} \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{NH} \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{CH}_3 \end{array}$ , ist, wohl entsprechend dem Umstand, daß Disubstitutionsprodukte des Benzols den Monoderivaten unterlegen sind, weniger wirksam als die Diphenylverbindung, und zwar ca. halb so toxisch. Die geringste tödliche Dosis beträgt beim Kaninchen 3 g peroral. Qualitativ verhält es sich wie die Diphenylverbindung.

Allyl-phenyl-thioharnstoff,  $\begin{array}{c} \text{NH} \cdot \text{CH} \cdot \text{CH} = \text{CH}_2 \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{CS} \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{NH} \cdot \text{C}_6\text{H}_5 \end{array}$ , verursacht

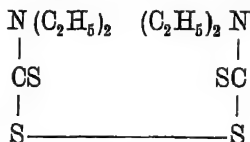
Krämpfe und in Dosen von 1 g pro Kilo (beim Hund) Erbrechen und Durchfall.

Tetra-methyl-thiuramdisulfid,



hat vor allem eine lähmende Wirkung auf das Zentralnervensystem, verhält sich also wie Dimethylthioharnstoff. Es bewirkt Narkose und Verlangsamung der Atem- und Herztätigkeit mit Temperaturfall. Es ist aber weit toxischer als Dimethylthioharnstoff. Seine geringste tödliche Dosis beträgt für Kaninchen 0,35 g pro Kilo, für die Katze 0,25 g.<sup>2</sup>

Ganz gleich wirkt Tetraäthyl-thiuramdisulfid,



doch steht es in quantitativer Hinsicht weit hinter jenem zurück. Seine geringste tödliche Dosis ist ca. 10 mal größer als die des letzteren: 3 g pro Kilo Kaninchen und Hund. Diese Erscheinung ist auffallend, da sonst Äthylverbindungen wirksamer sind als Methylderivate. Sie ist um so auffallender, als die Löslichkeitsverhältnisse für beide ungefähr die gleichen sind.

1) P. J. Hanzlik and A. Irvine, The toxicity of some thioureas and thiuramdisulphides, Journ. of Pharm. and Therap. 17; 349 (1921).

2) P. J. Hanzlik and A. Irvine, l. c. s. Anm. 1.

## b) Arylamine

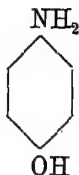
Verbindet sich Ammoniak mit einem aromatischen Kohlenwasserstoff (Arylamin), so bleiben die Ammoniak Eigenschaften im wesentlichen erhalten, daneben machen sich diejenigen der aromatischen Komponente geltend.

Anilin (Aminobenzol, Phenylamin),  $C_6H_5 \cdot NH_2$ , ist vor allem ein motorisches und Lähmungsgift. Es bewirkt sowohl beim Kalt- wie beim Warmblüter nach einem anfänglichen depressiven Stadium motorische Erregbarkeit, gesteigerte Atem- und Herztätigkeit, erhöhte Reflexerregbarkeit und klonische und tonische Krämpfe, danach Lähmung der zuerst erregten Zentren, Kollaps<sup>1</sup> und Tod durch Respirationsstillstand. Beim Menschen überwiegen die Lähmungen.

Es besitzt eine ausgesprochene herabmindernde Wirkung auf die Körpertemperatur<sup>2</sup> und hat antineuralgische Eigenschaften. Im übrigen stellt es ein starkes Blutgift dar. Es zerstört die roten Blutkörperchen und wandelt das Oxyhämoglobin in das das Eisen auf einer höheren Oxydationsstufe enthaltende Methämoglobin um. Dieser Prozeß erfolgt sowohl innerhalb wie außerhalb des Organismus. Die Veränderung des Blutfarbstoffes im lebenden Organismus verursacht eine bläulichgraue Verfärbung der Lippen, Nase und Ohren, die beim Menschen häufig das erste Symptom der Anilinvergiftung ist. Die zerstörende Wirkung auf das Blut hat Hämoglobinurie und Hämaturie zur Folge. Als starke Base übt Anilin eine Reizwirkung auf Schleimhäute aus, bewirkt Speichelfluß und Erbrechen. Beim Frosch bewirkt es periphere Lähmung.

Die lähmenden und antithermischen Eigenschaften sind auf den Benzolring zurückzuführen. Damit nähert sich Anilin dem Phenol. Die Ähnlichkeit wird noch dadurch erhöht, daß die geringste tödliche Dosis für beide die gleiche ist, 0,5 g auf das Körperkilo.

Worauf die dynamische Ähnlichkeit des Phenols mit Anilin beruht, ist zurzeit noch nicht endgültig festgestellt. Anilin geht im Organismus leicht in p-Aminophenol



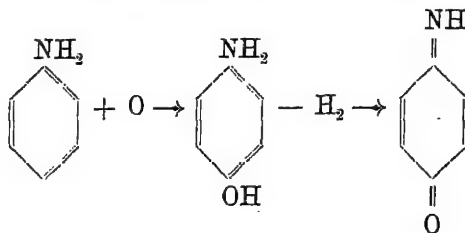
über. Es könnte also erst das entstandene Phenol die erwähnten Wirkungen auslösen. Indessen steht p-Aminophenol an Wirkungsintensität

1) A. Babel, Toxicologie comparée des amines aromatiques, Rev. méd. de la Suisse rom. 19, 329 (1899).

2) A. Cahn und D. Hepp, Das Antifebrin, ein neues Fiebermittel, Zentralblatt f. klin. Med. 7, 561 (1886).

hinter dem Anilin zurück, wogegen andererseits zu bemerken ist, daß nur diejenigen Anilinderivate antithermische Eigenschaften besitzen, die im Organismus in p-Aminophenol übergehen. Für die Bedeutung der Phenolbildung sprechen außerdem Tatsachen, die weiter unten dargelegt werden sollen.

Die Eigenschaft, aus dem Blutfarbstoff Methämoglobin zu bilden, welche Umwandlung einer Oxydation gleichkommt, beruht auf dem Umstande, daß Anilin im Organismus sich zu Chinonimid



oxydiert, das dann seinerseits oxydierend wirkt.<sup>1</sup>

Die antithermische und antineuralgische Wirkung des Anilins läßt sich wegen seiner giftigen Eigenschaften praktisch nicht verwerten.

Anilin ist eine schwache Base, die in Wasser mäßig löslich, leicht löslich dagegen in Alkohol und Äther ist

Die Substitution des Anilins hat einen verschiedenen Einfluß, je nachdem der Substituent in den Kern oder in die Aminogruppe eintritt.

Erfolgt Kernalkylierung, so werden alle dynamischen Eigenschaften gleichmäßig abgeschwächt.

Die Methylaniline (Toluidine),  $\text{C}_6\text{H}_4\begin{smallmatrix} \text{CH}_3 \\ \text{NH}_2 \end{smallmatrix}$ , und Dimethylaniline (Xylidine),  $\text{C}_6\text{H}_3\begin{smallmatrix} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \\ \text{NH}_2 \end{smallmatrix}$ , weisen das Vergiftungsbild des Anilins

in abgeschwächtem Maße auf. Dieses Verhalten stimmt mit den sonstigen Erfahrungen über den Einfluß zweifacher Substituierung des Benzolrings überein. Zwischen den verschiedenen Stellungsisomeren bestehen quantitative Unterschiede, die jedoch nicht für alle Wirkungen die gleichen zu sein scheinen.

In bezug auf das antithermische Vermögen wird als das wirksamste unter den Toluidinen die Metaverbindung angegeben, worauf die Ortho- und Paraverbindung folgt. Bezüglich der lähmenden Eigenschaften gegenüber dem Herzen und der Atmung wird dagegen die Reihenfolge Para-, Meta-, Orthoverbindung angegeben.<sup>2</sup> Von anderer Seite ist an einem

1) W. Heubner, Studien über Methämoglobinbildung, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 72, 238 (1913).

2) F. Hammerbacher, Über die Bildung von Ätherschwefelsäuren, Pflügers Arch. 33, 102 (1884). — Gibbs und Hare, l. c. S. 176, Anm. 5.

anderen Objekt die Reihenfolge Ortho, Para, Meta gewonnen worden.<sup>1</sup> Die Reihenfolge scheint somit nicht für alle Versuchsobjekte die gleiche zu sein. Die toxischen Dosen pro Kilo Hund sind intravaskulär verabreicht für p-Toluidin 0,1 g, für m-Toluidin 0,125 g und o-Toluidin 0,208 g.

p-Aminodiphenyl,  $\text{C}_6\text{H}_4\begin{smallmatrix} \text{C}_6\text{H}_5 \\ \text{NH}_2 \end{smallmatrix}$  (1), ist ein starkes Gift. Hunde werden nach kurzer Zeit getötet.<sup>2</sup>

Treten offene Säurereste, Karboxyl und besonders Sulfonyl, an den Kern des Anilins heran, so werden seine dynamischen Eigenschaften herabgesetzt bis aufgehoben. Diese Tatsache steht im Einklang mit dem, was wir schon mehrfach vom Eintritt von Säureresten in aliphatische und aromatische Verbindungen kennen gelernt haben. Dabei nimmt die Wirksamkeit um so mehr ab, je stärker die Elektronegativität des eingeführten Radikals ist. Die Sulfonsäuren sind weniger wirksam als die Karbonsäuren.

Zwischen den drei isomeren Aminobenzoessäuren,  $\text{C}_6\text{H}_4\begin{smallmatrix} \text{NH}_2 \\ \text{COOH} \end{smallmatrix}$ , besteht in quantitativer Hinsicht ein erheblicher Unterschied.<sup>3</sup> Am stärksten wirkt die o-Aminobenzoessäure (Anthranilsäure), d. h. bei ihr ist die Wirksamkeit am wenigsten herabgesetzt, während die m- und p-Aminobenzoessäure weit weniger intensiv wirken. Die Verhältnisse liegen also ähnlich wie bei den Oxybenzoessäuren, wo auch die Ortho-Verbindung den beiden anderen an Wirkungskraft überlegen ist. m-Aminobenzoessäure ist mehr als zehnmal weniger giftig als Anilin.

o-Aminobenzoessäure als Natronsalz weißen Mäusen subkutan beigebracht erzeugt in einer Dosis von 0,05 g anhaltende heftige Krämpfe, denen schließlich allgemeine Lähmung folgt, während die gleiche Dosis der m- und p-Verbindung wirkungslos ist. Das gleiche Verhältnis findet sich beim Kaninchen und dem Kaltblüter. Legt man Kaulquappen in ca.  $\frac{1}{2}$  proz äquimolekulare Lösungen von o-, m- und p-Aminobenzoessäure ein, so gehen die in der Lösung der ersteren viel früher zugrunde (nach 24 Stunden), als die in den beiden anderen (nach drei Tagen).

m-Aminobenzoessäure (als Natronsalz) wird vom Hund in Dosen von 1 g pro Kilo gut vertragen.<sup>4</sup> Erst nach Dosen von 10 g tritt Erbrechen ein. Beim Menschen stellt sich nach Einnahme von 5 g des Natronsalzes leichter Brechreiz und Übelkeit ein.

1) H. Hildebrandt, Über das Verhalten halogensubstituierter Toluole und der Aminobenzoessäuren im Organismus, Hofmeisters Beiträge 3, 365 (1902).

2) K. Klingenberg, Studien über Oxydationen aromatischer Substanzen im thierischen Organismus, Inaug.-Diss., Rostock (1891).

3) A. Babel, l. c. s. S. 301, Anm. 1. — W. Gibbs und H. A. Hare, l. c. s. S. 176, Anm. 5.

4) E. Salkowski, Weitere Beiträge zur Kenntnis der Harnstoffbildung. Das Verhalten der Amidobenzoessäure im Thierkörper. Zeitschr. f. physiol. Chem. 7, 94 (1882).

Qualitativ verhalten sich die drei Säuren wie Anilin. Sie erzeugen bei Säugern Temperaturabfall, hochgradige Muskelschwäche, beschleunigte Respiration, Verlangsamung der Herztätigkeit, tetanische Krämpfe und Tod durch Respirationsstillstand. Ebenso sind sie Blutgifte. Insbesondere verursacht die p-Verbindung schwere morphologische Veränderungen an den roten Blutkörperchen.

Von den Aminophenylsulfosäuren (Sulfanilsäuren),

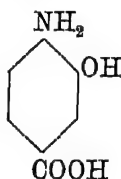


vertragen weiße Ratten subkutan relativ hohe Dosen (ca. 0,25 g) ohne Schaden. Auch hier besteht zwischen den drei Stellungsisomeren ein quantitativer Unterschied, insofern als Kaulquappen gegenüber der o-Verbindung empfindlicher sind als gegenüber der m- und p-Verbindung. Die Verhältnisse liegen also wie bei den Karbonsäuren.

Beiläufig mag erwähnt werden, daß durch den Eintritt einer Hydroxylgruppe in die Aminobenzoësäuren die Giftigkeit vermindert wird.

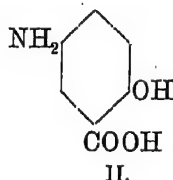
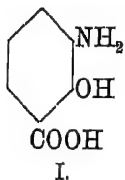
Die drei Oxyaminobenzoësäuren,  $\text{C}_6\text{H}_3 \begin{matrix} \text{OH} \\ \diagup \\ \text{NH}_2 \\ \diagdown \\ \text{COOH} \end{matrix}$ , sind alle wenig giftig.

In ihrer antiseptischen Wirkung ist die p-Amino-m-oxybenzoësäure,



die kräftigste.

o-Aminosalizylsäure (I) und p-Aminosalizylsäure (II),

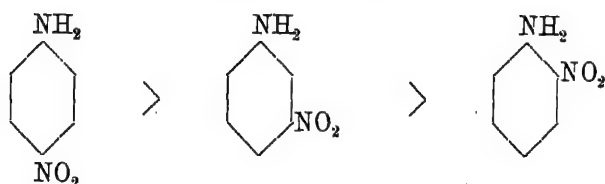


sind selbst in Dosen von 10 g innerhalb 24 Stunden gereicht für den Menschen und mittelgroße Hunde ganz unschädlich.

Nitroaniline,  $\text{C}_6\text{H}_4 \begin{matrix} \text{NH}_2 \\ \diagdown \\ \text{NO}_2 \end{matrix}$ , zeigen Anilin- und Nitrowirkung. Sie sind vor allem Blutgifte, indem sie den Blutfarbstoff in Methämoglobin<sup>1</sup> umwandeln. Im weiteren erregen sie die Atem- und Herztätigkeit, die sie bei stärkerer Einwirkung lähmen. Die Giftigkeit nimmt von der Para- über die Meta- zur Orthoverbindung ab.

1) Gibbs und Hare, l. c. S. 176, Anm. 5.





Die Verhältnisse liegen also wie bei den Nitrophenolen. Die tödliche Dosis für das p-Nitroanilin liegt bei 0,05 g pro Kilo bei intravenöser Applikation, für o-Nitroanilin bei 0,4 g bei gleicher Applikation. In kleinen Dosen (0,05 g pro Kilo) peroral gereicht bewirkt letzteres beim Hund anhaltendes Niesen.

Pikraminsäure (Aminodinitrophenol),  $\text{C}_6\text{H}_2$   $\begin{array}{l} \text{NH}_2 \\ \text{OH} \\ \text{NO}_2 \\ \text{NO}_2 \end{array}$ , wirkt quali-

tativ wie Pikrinsäure, übertrifft sie aber in quantitativer Hinsicht. Sie ist ungefähr doppelt so wirksam als letztere.<sup>1</sup>

Einen etwas anderen Einfluß auf die Wirksamkeit des Anilins als die Substituierung im Kern hat die in der Aminogruppe.

Durch Einführung von Alkylen in dieselbe werden die motorischen (erregenden und lähmenden) Eigenschaften verstärkt, während die antithermischen und die Wirkung auf das Blut unbeeinflußt bleiben.<sup>2</sup> Es werden also die Ammoniak Eigenschaften mehr betont. Dieses Verhalten entspricht durchaus dem der aliphatischen Ammoniakderivate (siehe Säureamide).

Methylanilin,  $\text{C}_6\text{H}_5 \cdot \text{NH} \cdot \text{CH}_3$ , wirkt stärker auf die Atmung und die Herztätigkeit, ebenso auf die motorischen Großhirnzentren und beim Frosch auf die peripheren Endigungen der motorischen Nerven<sup>3</sup> als Anilin, hat aber kein höheres antithermisches Vermögen. Desgleichen wirken Äthylanilin,  $\text{C}_6\text{H}_5 \cdot \text{NH} \cdot \text{C}_2\text{H}_5$ , Amylanilin,  $\text{C}_6\text{H}_5 \cdot \text{NH} \cdot \text{C}_5\text{H}_{11}$ , Allylanilin,  $\text{C}_6\text{H}_5 \cdot \text{NH} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH} = \text{CH}_2$ .

Wird auch der zweite Amidwasserstoff gegen einen Alkylrest vertauscht, so verschärft sich diese Wirkung noch mehr. Auch das entspricht dem Verhalten der aliphatischen Amine. Dimethylanilin,  $\text{C}_6\text{H}_5 \cdot \text{N} \begin{array}{l} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{array}$ , übertrifft in bezug auf die genannten Eigenschaften die Monomethylverbindung.

1) K. Walko, Über Reduktion und Wirkungen aromatischer Nitrokörper, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 44, 181 (1901).

2) A. Babel, l. c. s. S. 301, Anm. 1. — G. Vittinghof, Vergleichende pharmakologische Studien über einige Anilinasen, Inaug.-Diss., Marburg (1894).

3) F. Jolyet et A. Cahours, Sur l'action physiologique de la méthylaniline, de l'éthylaniline, de l'amylianiline comparée à celle de l'aniline, Compt. rend. de l'Ac. des sc. 66, 1131 (1866).

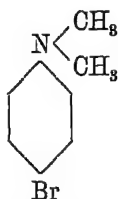
Eine Progression scheint der Ersatz des Methyls durch Äthylgruppen nach den bisher vorliegenden Beobachtungen nicht zu bedingen. Diäthylanilin,  $C_6H_5 \cdot N \begin{smallmatrix} < C_2H_5 \\ < C_2H_5 \end{smallmatrix}$ , ist angeblich nicht wirksamer als das Dimethyl-derivat, ja es soll sogar quantitativ hinter ihm zurückstehen. Diese Angabe ist überraschend, da fast durchweg Äthylverbindungen den analogen Methylderivaten überlegen sind.

Das gleiche Verhalten wie die Anilin- zeigt die Toluidinreihe. Dimethyltoluidin,  $C_6H_4 \begin{smallmatrix} CH_3 \\ < N \\ < CH_3 \end{smallmatrix}$ , übertrifft in bezug auf die moto-

rischen Eigenschaften Toluidin.<sup>1</sup> Auch hier besteht ein Unterschied zwischen den verschiedenen Stellungsisomeren. Dimethyl-o-toluidin übertrifft an Wirksamkeit Dimethyl-p-toluidin, namentlich ist die Blutwirkung innerhalb des Organismus stärker, während sie außerhalb desselben bei beiden ziemlich gleich stark ist.

Dimethyl-o-toluidin bewirkt beim Warmblüter in Dosen von 0,6 g auf das Körpergewicht peroral Hämoglobinurie. Bei längerer Darreichung kleinerer Mengen gehen die Tiere unter Abmagerung und Kräfteverfall zugrunde. Die Sektion ergibt Entzündungsprozesse in der Magen- und Darmschleimhaut und Leberverfettung. Gaben von 2 bis 3 g auf das Kilo rufen ein akutes Vergiftungsbild hervor, das sich in Erregtheit und Krämpfen äußert, unter denen das Tier zugrunde geht. Im Blut [ist Methämoglobin nachweisbar.<sup>2</sup> Beim Frosch macht es allgemeine Lähmung.

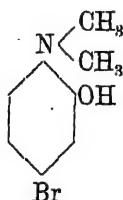
Durch Einführung eines Bromatoms in Parastellung in Dimethylanilin werden seine physiologischen Eigenschaften abgeschwächt. p-Brom-dimethylanilin,



wird in Mengen von 0,5 g auf das Körperkilo alle zwei Tage peroral gereicht von Kaninchen lange Zeit vertragen, auch für p-Bromdimethyl-o-toluidin ist nachgewiesen, daß es weniger giftig ist als die bromfreie Verbindung. Immerhin führt die wiederholte Darreichung von 1 g peroral die gleichen Veränderungen auf Blut und Organe herbei wie letztere. p-Bromdimethyl-o-aminophenol,

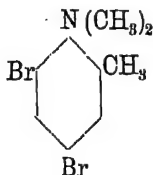
1) H. Hildebrandt, Über das Verhalten der Toluidine im tierischen Organismus, Hofmeisters Beiträge 7, 433 (1905).

2) H. Hildebrandt, Pharmakologische und chemotherapeutische Studien in der Toluidinreihe, Arch. f. exp. Path. und Pharm. 65, 59 (1911).



erzeugt in einer Dosis von mehreren Grammten beim Kaninchen einen Taumelzustand und Tod nach einigen Stunden.<sup>1</sup> In vitro wirkt es schwächer hämolytisch als die bromfreie Verbindung.

Noch mehr und zwar ganz erheblich nimmt die Wirksamkeit bei Einführung zweier Bromatome ab. Sowohl Monomethyl- und Monoäthyl-, wie Dimethyl-o-p-dibrom-o-toluidin,



werden vom Kaninchen in Dosen von 0,6 g auf das Körperkilo peroral wochenlang vertragen, ohne daß blutiger Harn erscheint, wenn die Darreichung bloß jeden zweiten Tag erfolgt. Auch in vitro wirkt es schwächer hämolytisch als das Monobromderivat. Ebenso ist die lähmende Wirkung auf den Frosch geringer, als die der bromfreien Verbindung.

Die geringere Wirksamkeit der in Parastellung substituierten Verbindung ist mit dem Umstande zu erklären, daß sie nicht in Paraaminophenol übergehen kann. Die immerhin noch vorhandene Wirksamkeit ist dann mit der Bildung der Orthoxyverbindung zu erklären. Die o-p-substituierte Verbindung ist wegen ihrer gänzlichen Unfähigkeit, in eine Oxyverbindung überzugehen, unwirksam. Das Verhalten dieser Substanzen spricht dafür, daß die Wirksamkeit der Anilinkörper auf ihrem Übergang im Organismus in Aminophenole beruht.

Die Einführung eines aromatischen Radikals in die Aminogruppe schwächt die Wirksamkeit ab. Phenylanilin (Diphenylamin),  $C_6H_5 \cdot NH \cdot C_6H_5$ , und Benzylanilin,  $C_6H_5 \cdot NH \cdot CH_2 \cdot C_6H_5$ , sind nur schwach wirksam. Sie rufen beim Frosch langsam allgemeine Lähmung hervor. Beim Kaninchen sind selbst Gaben von einem Gramm und darüber auf das Körperkilo ohne auffallende Folgen. Von übergroßen Gaben gehen die Tiere erst nach vielen Tagen unter marantischen Erscheinungen ein.

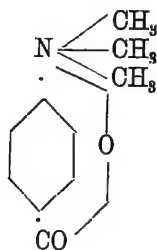
1) H. Hildebrandt, Über das biologische Verhalten von Phenylalkylaminen und Phenylalkylammoniumbasen, Hofmeisters Beiträge 9, 470 (1907).

Zu bemerken ist, daß das am Stickstoff eine Hydroxylgruppe tragende Dimethylanilinoxyd,  $C_6H_5 \cdot N \begin{matrix} \diagup CH_3 \\ \diagup CH_3 \\ \diagup OH \\ \diagdown Cl \end{matrix}$  (als Chlorid unter-

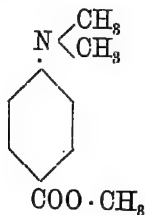
sucht), wenig giftig ist. 0,05 g auf 100 g Tier sind beim Frosch ohne jede akute Wirkung, während die gleiche Menge Dimethylanilin völlige Lähmung macht. Vom Kaninchen werden 2 bis 2,5 g auf das Kilo auf einmal ertragen.

Die Zunahme der Wirksamkeit unter dem Einfluß der Alkylierung am Stickstoff macht sich in gleicher Weise beim karboxylierten Anilin geltend. Die Widerstandsfähigkeit von Kaulquappen gegenüber verdünnten Lösungen von Dimethyl-p-aminobenzoessäure,  $C_6H_4 \begin{matrix} \diagup N(CH_3)_2 (1) \\ \diagdown COOH (4) \end{matrix}$ , ist geringer als gegenüber einer äquimolekularen Lösung der nicht methylierten Verbindung. Die Tiere gehen in ersterer schon nach wenigen Minuten zugrunde, während sie in letzterer einige Tage am Leben bleiben.

Wirksamer als die Dimethylverbindung ist Trimethyl-p-aminobenzoessäure (p-Benzbetaïn),



Der isomere Ester, Dimethyl-p-aminobenzoäuremethylester



wirkt wieder schwächer.

Stärker als die Dimethyl-p-aminobenzoessäure wirkt die Dimethyl-o-aminobenzoessäure (Dimethylantranilsäure),  $C_6H_4 \begin{matrix} \diagup N(CH_3)_2 (1) \\ \diagdown COOH (2) \end{matrix}$ . Kaninchen gehen nach peroraler Darreichung von 1 g auf das Körperkilo unter heftigen Krämpfen zugrunde.

Im Gegensatz zum Eintritt von Alkylen in die Aminogruppe vermindert der von Säureresten in das gleiche Radikal die physiologische Wirksamkeit des Anilins. Das gilt zunächst für die motorische und

Blutwirkung, während die antithermischen und antineuralgischen Eigenschaften weit weniger geschwächt werden.

Die abschwächende Wirkung ist jedoch nur sehr gering für die Formylgruppe. Formanilid,  $C_6H_5 \cdot NH \cdot OCH_3$ , hat die Eigenschaften des Anilins in ziemlich ungeschwächtem Grade.<sup>1</sup> Das beruht auf der leichten Abspaltbarkeit des Formylrestes. Es verursacht beim Menschen schon nach Gaben von 0,25 g Zeichen der Anilinvergiftung (Cyanose, Oppressionsgefühl, Herzklopfen, Kollapszustände). Auch bei Tieren bewirkt es Schwäche, Betäubung, gesteigerte Reflexerregbarkeit, vermehrte Herz- und Atemtätigkeit, Temperaturabfall und Tod durch Atmungslähmung. Es wirkt lokal anästhesierend. Beim Frosch bewirkt es, wie Anilin, erhöhte Reflextätigkeit und Zuckungen, danach allgemeine Lähmung. Die tödliche Dosis beträgt beim Hund 0,4 bis 0,5 g pro Kilo peroral verabreicht, intravaskulär 0,4 g. Beim Frosch ist sie 0,08 g pro 100 g.<sup>2</sup>

Formanilid ist als Analgetikum und Antineuralgikum empfohlen worden. Wegen seiner schweren Nebenerscheinungen ist es aber heute völlig verlassen.

Weit stärkere Abschwächung der Anilinwirkung wird durch die Angliederung einer Acetylgruppe erreicht. Acetylanilin (Acetanilid),  $C_6H_5 \cdot NH \cdot CO \cdot CH_3$ , zeigt geringere deletäre Eigenschaften als Anilin, besitzt aber die volle temperaturerniedrigende Wirkung desselben. Beim Hund löst es in Dosen von 0,5 g pro Kilo peroral leicht Erbrechen, Speichelfluß, allgemeine Schwäche, Temperaturerniedrigung um 0,3 bis 0,8° und Puls- und Atmungsbeschleunigung aus. Bei Gaben von 0,3 bis 0,6 g pro Kilo intravaskulär sinkt der Blutdruck. In größeren Dosen treten Zittern und Zuckungen auf, das Blut wird dunkel und die Atmung oberflächlich und langsam und bleibt schließlich stehen. Bei intravaskulärer Zufuhr schwankt die tödliche Dosis zwischen 0,3 und 1,2 g pro Kilo in refracta dosi.<sup>3</sup>

Wegen der Abschwächung der schädlichen Nebenwirkungen hat Acetanilid Verwendung in der Therapie gefunden. Es ist schon vor geraumer Zeit als Fiebermittel unter dem Namen Antifebrin in den Arzneischatz aufgenommen worden.<sup>4</sup>

Es ist ein prompt und rasch wirkendes Antipyretikum und Antineuralgikum. Dosis: 0,25 bis 0,5 g. Durch Überschreitung der Dosis sind, besonders in früheren Jahren, zahlreiche Vergiftungen vorgekommen, die im wesentlichen durch Methämoglobinbildung bedingt waren. Das klinische

---

1) P. Binet, Recherches physiologiques sur quelques anilides (formanilide, méthylformanilide, méthylacetanilide), Rev. méd. de la Suisse rom. 9, 187 und 263 (1889). — Penzoldt, Einige Wirkungen der Acetanilido- und Formanilidoessigsäure, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 26, 313 (1890).

2) Gibbs und Reichert, l. c. s. S. 123, Anm. 3.

3) A. Cahn und P. Hepp, l. c. s. S. 301, Anm. 2 und Berl. klin. Wochenschr. (1887), Nr. 1 und 2.

Bild der Vergiftung kommt dem der Anilinvergiftung gleich und ist vornehmlich durch Cyanose und Blaufärbung der Hände und Fingernägel gekennzeichnet.<sup>1</sup> In schweren Fällen treten Kollapserscheinungen hinzu. In nicht toxischen Dosen wird die normale Temperatur nicht, sondern nur die fieberhaft gesteigerte Temperatur herabgesetzt. Wegen der deletären Eigenschaften ist das Mittel heute nur wenig mehr in Gebrauch.

Ausgiebiger als die eben genannten schwächen aromatische Säurereste die Anilinwirkung ab. Doch wird durch sie auch das antithermische und antineuralgische Vermögen herabgesetzt. Benzoylanilin (Benzanilid),  $C_6H_5 \cdot NH \cdot OC \cdot C_6H_5$ , entfiebert nur schwach. Es wird im Organismus nur schwer zersetzt. Es ist als langsam wirkendes Antipyretikum und Antineuralgikum empfohlen worden.<sup>2</sup> Es ist nur wenig giftig. Hunden kann es peroral in Mengen bis zu 5 g pro Kilo eingegeben werden, ohne merkliche Folgen, bis auf eine geringe Abnahme der Temperatur.<sup>3</sup>

Das gleiche gilt für Salizylanilid,  $C_6H_5 \cdot NH \cdot OC \cdot C_6H_4 \cdot OH$  und Anisylanilid,  $C_6H_5 \cdot NH \cdot OC \cdot C_6H_4 \cdot O \cdot CH_3$ . Noch schwächer wirkt das Chinasäureanilid,  $C_6H_5 \cdot NH \cdot OC \cdot C_6H \cdot H_6(OH)_4$ .<sup>4</sup>

Kampferanilin wird dem Benzanilid gleichgestellt.<sup>5</sup>

Die gleichen Verhältnisse wie in der Anilin-, finden sich in der Toluidinreihe. Die Acetyltoluidine,  $C_6H_4 \begin{smallmatrix} CH_3 \\ NH \cdot OC \cdot CH_3 \end{smallmatrix}$ , stehen in bezug auf die motorische und Blutwirkung den Toluidinen nach. Die antithermische Kraft ist dagegen ungeschwächt. Entsprechend dem Verhalten der Toluidine übertreffen sie das Acetanilin.

p-Acetyltoluidin ist in hohen Dosen ungiftig. Kaninchen vertragen 2 g, Hunde 6 g mehrere Tage hintereinander, ohne irgend welche Veränderung zu zeigen.<sup>6</sup> Das gleiche gilt für m-Acetyltoluidin. Es ist für Kaninchen in täglichen Dosen von 1 g, für Hunde in solchen von 3 g ungiftig. Dagegen ist das o-Acetyltoluidin höchst giftig indem es die Nieren stark schädigt. Es ruft schon nach wenigen Tagen starke Nierenentzündung mit Hämaturie hervor, der die Tiere nach einigen Tagen erliegen.

1) Fr. Müller, Über Anilin-Vergiftung, Deutsch. med. Wochenschr. (1887), Nr. 2. — A. Bokay, Kurze Beiträge zur Pharmakodynamik des Antifebrins, ebenda. (1887), Nr. 42.

2) Kahn, Jahrbuch für Kinderheilkunde (1888), 400.

3) Gibbs und Reichert, l. c. s. S. 123, Anm. 3.

4) v. Mering, Therap. Monatsh. (1893), 577.

5) Herczel, Wien. med. Wochenschr. (1887), Nr. 31.

6) M. Jaffé u. P. Hilbert, Über Acetanilid und Acettoluidid und ihr Verhalten im tierischen Stoffwechsel, Zeitschr. f. physiol. Chem. 12, 307 (1888). — H. Hildebrandt, l. c. s. S. 303, Anm. 1.

Eine noch stärkere Abschwächung der Anilineigenschaften und zwar sowohl der motorischen, antithermischen und antineuralgischen, wie auch der blutschädigenden Wirkung hat die Einführung einer freien Säuregruppe in das Amidradikal zur Folge. Es stimmt dies mit den allgemeinen Erfahrungen über den Effekt des Eintrittes freier Säuregruppen überein. Die einfachste Verbindung dieser Art ist die Phenylkarbaminsäure,  $C_6H_5 \cdot NH \cdot COOH$ .

Anilidoessigsäure (Phenylglykokoll),  $C_6H_5 \cdot NH \cdot CH_2 \cdot COOH$ <sup>1</sup>, ist giftig dadurch, daß sie (bei Kaninchen) schon in relativ kleinen Dosen akute parenchymatöse Entzündungen aller Organe des Unterleibs, besonders der Leber und der Niere, erzeugt, denen die Tiere erliegen. Sie ruft auch Glukosurie und Hämaturie hervor. Die Dosis minima letalis liegt bei 0,2 g pro Kilo für Kaninchen.

Die Giftigkeit wird wesentlich herabgesetzt, wenn die Iminogruppe acetyliert wird, also ähnlich wie beim Anilin. Acetylanilidoessigsäure,  $C_6H_5 \cdot N \begin{smallmatrix} \text{CO} \cdot \text{CH}_3 \\ \text{CH}_2 \cdot \text{COOH} \end{smallmatrix}$ , die man auch als Acetanilid auffassen kann, in welchem der restierende Amidwasserstoff durch ein Essigsäuremolekül ersetzt ist, hat die Reizwirkung der Anilidoessigsäure nicht mehr. Sie hat auch so gut wie keine motorischen, antithermischen und antineuralgischen Eigenschaften. Dagegen erzeugt sie noch, wenn in starker Lösung dem Blut zugesetzt, Methämoglobin.<sup>2</sup> 0,5 g auf das Körperkilo haben beim Kaninchen keine schädliche Wirkung, ebenso wie insgesamt 4 g beim Menschen.

Das gleiche gilt für Acetanilidosalizylsäure, in welcher der Imidwasserstoff des Acetanilids durch ein Molekül Salizylsäure ersetzt ist<sup>3</sup>:  $C_6H_5 \cdot N \begin{smallmatrix} \text{CO} \cdot \text{CH}_3 \\ \text{CO} \cdot C_6H_4 \cdot OH \end{smallmatrix}$ .

Formanilidoessigsäure,  $C_6H_5 \cdot N \begin{smallmatrix} OCH \\ CH_2 \cdot COOH \end{smallmatrix}$ , verhält sich anders zu Formanilid als die Acetanilidoessigsäure zum Acetanilid. Sie ist ebenso giftig wie Formanilid. Das hängt mit ihrer großen Unbeständigkeit zusammen. Sie wandelt in vivo und in vitro Blutfarbstoff in Methämoglobin um. Antipyretisch ist sie wirkungslos. Nebenbei gesagt fällt die Paraminophenolreaktion im Harn negativ aus, was mit der Unwirksamkeit gegenüber der Fieberhitze übereinstimmt.

Malonanilsäure,  $C_6H_5 \cdot NH \cdot CO \cdot CH_2 \cdot COOH$ , die man als Acetanilid auffassen kann, in welchem ein Methylwasserstoff durch Karboxyl

1) F. Rosenfeld, Über das Verhalten des Phenylglyzins im tierischen Organismus, Hofmeisters Beitr. 4, 379 (1904).

2) Penzoldt, Einige Wirkungen der Acetanilido- und Formanilidoessigsäure, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 26, 313 (1890).

3) H. Aronsohn, Über die Wirkungsweise saurer Antifebrin- und Phenacetinderivate, Deutsche med. Wochenschr. (1891), Nr. 47.

ersetzt ist, ist selbst in Dosen von 6 g als Natronsalz im Tag beim Menschen sowohl antipyretisch wie motorisch unwirksam. Vom Hund werden 0,4 g auf das Körperkilo des Natronsalzes symptomlos ertragen.<sup>1</sup>

An Stelle eines Karbonsäurerestes hat man, namentlich um die Wasserlöslichkeit zu vermehren, einen Sulfosäureradikal in den Methylrest der Acetylgruppe eingeführt und so Substanzen von der Formel  $C_6H_5 \cdot NH \cdot CO \cdot CH_2 \cdot SO_2 \cdot ONa$  erhalten. Sie bieten keinen Vorzug vor dem Acetanilid.

Durch den Verschluß des Karboxyls der acetylierten Aniline mit einer Alkoholgruppe läßt sich die Wirksamkeit wieder verstärken, wie das bei Säuren allgemein der Fall ist. Auf diese Weise ist man in der Karbaminsäurereihe zu Substanzen gelangt, die man zur Verwendung in der Therapie empfohlen hat. So besitzt Phenylurethan (PhenylkARBAMINSÄUREÄTHYLESTER resp. Anilinkohlensäureäthylester),  $C_6H_5 \cdot NH \cdot COO \cdot C_2H_5$ , fieberwiderige und auch analgetische Wirkung und ist nur wenig giftig.<sup>2</sup> In kleinen Dosen wirkt es wie Acetanilid, in größeren wie Urethan, indem es das Zentralnervensystem lähmt. Es wurde als Euphorin in die Therapie eingeführt.<sup>3</sup> Doch hat es keinen Anklang gefunden, da es zu rasch entfiebert und dadurch starke Schweißausbrüche verursacht, worauf dann die Fieberwärme wieder ansteigt.

Kaninchen sterben von 5 g unter fortschreitender Abnahme aller Funktionen (Kollaps, Temperatursenkung, Schwäche, Anästhesie, Aufhören der Reflexe). Es hat keine Wirkung auf die roten Blutkörperchen.

Das durch Ersatz des Imidwasserstoffs durch eine Methylgruppe aus dem vorhergehenden entstehende Methyleuphorin,  $C_6H_5 \cdot N \begin{smallmatrix} CH_3 \\ \diagup \\ COO \end{smallmatrix} \cdot C_2H_5$ , ist ziemlich indifferent.

p-Oxyphenylurethan,  $C_6H_4 \begin{smallmatrix} OH \\ \diagup \\ NH \end{smallmatrix} \cdot COO \cdot C_2H_5$ , ist ein stärkeres Antipyretikum als das vorhergehende, wirkt aber gleich ihm zu schroff, so daß der Wiederanstieg der Temperatur unter Schüttelfrost erfolgt. Das Acetylderivat desselben ist unter dem Namen Neurodin als Antineuralgikum empfohlen worden.<sup>4</sup>

Ein anderes Derivat des Oxyphenylurethans, in dem der Wasserstoff der Hydroxylgruppe durch Äthyl, der der Amidogruppe durch

Acetyl ersetzt ist,  $C_6H_4 \begin{smallmatrix} O \cdot C_2H_5 \\ \diagup \\ N \end{smallmatrix} \begin{smallmatrix} CO \cdot CH_3 \\ \diagdown \\ COO \cdot C_2H_5 \end{smallmatrix}$ , ist unter dem Namen Thermodin

1) Nencki und Boutmy, l. c. S. 199, Anm. 1.

2) Vgl. S. 141.

3) Giacomini, siehe Bericht von L. Sansoni, Therap. Monatsh. (1890), 452.

4) J. v. Mering, l. c. S. 310, Anm. 4. — M. Oppenheim, Über die antineuralgische Wirkung des Neurodin, Inaug.-Diss., Würzburg (1894). — P. Hering, Über das Neurodin, Inaug.-Diss., Halle (1895). — Mercks Jahresberichte 1894 und 1896.



als Antipyretikum empfohlen worden.<sup>1</sup> Dosis: 0,5 bis 0,7 g. Es wirkt langsamer als die vorerwähnten und nur schwach.

Wie sich Phenylnitramin,  $C_6H_5 \cdot NH \cdot NO_2$ , das strukturell als ein Anilin aufzufassen ist, in dem ein Aminwasserstoff durch eine Nitrogruppe ersetzt ist, physiologisch verhält, ist nicht untersucht.

Wird der Sulfosäurerest in den Kern des Acetanilids eingeführt, wodurch ein dem letzteren an Wasserlöslichkeit überlegenes Produkt entsteht, so schwindet die Wirksamkeit beinahe vollständig. p-Acetylsulfanilsäure,  $C_6H_4 \begin{smallmatrix} \text{NH} \cdot \text{CO} \cdot \text{CH}_3 \\ \text{SO}_3\text{H} \end{smallmatrix}$ , ist so gut wie unwirksam. Es beruht

dies zum guten Teil auf der Beständigkeit der Sulfosäure. Das Produkt kann im Körper nur zur Entstehung der unwirksamen Sulfanilsäure Anlaß geben. Die Säure wurde dennoch, allerdings ohne Erfolg, unter der Bezeichnung Cosaprin zur medizinischen Anwendung empfohlen.<sup>2</sup>

Durch Einführung von Brom in den Kern des Acetanilids werden dessen motorische und Blutwirkung herabgesetzt, entsprechend dem weiter oben vom Bromdimethyltoluidin Gesagten. Monobromacetanilid,  $C_6H_4 \begin{smallmatrix} \text{Br} \\ \text{NH} \cdot \text{CO} \cdot \text{CH}_3 \end{smallmatrix}$ , ist als Antipyretikum und Antineuralgikum empfohlen worden. Ebenso als äußerliches Antiseptikum.

Wird im Acetanilin der Imidwasserstoff durch eine Methylgruppe ersetzt, so steigt gemäß dem weiter oben Gesagten die motorische Wirkung, ebenso die analgetische, ohne daß aber die antithermische Kraft zunimmt. Methylacetanilid,  $C_6H_5 \cdot N \begin{smallmatrix} \text{CO} \cdot \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{smallmatrix}$ , bewirkt beim Kaninchen in Dosen von 0,3 bis 0,5 g auf das Körperkilo Zittern, Krämpfe und Tod durch Respirationslähmung.<sup>3</sup> Beim Menschen erzeugen 0,2 bis 0,4 g keine wahrnehmbaren Störungen, auch nicht tägliche Dosen von 8 g. Höhere rufen Schwindel, Trunkenheitsgefühl und Flimmern vor den Augen hervor. Für die roten Blutkörperchen ist es nicht unschädlich, wenngleich es nicht so leicht wie Antifebrin zur Methämoglobinbildung führt. Es ist ein starkes Analgetikum. Beim Frosch bewirkt es zentrale und periphere motorische Lähmung.<sup>4</sup>

Das Präparat ist unter dem Namen Exalgin<sup>4</sup> zu Heilzwecken verwendet worden. In Dosen von 0,1 bis 0,2 g hat es überraschende schmerz-

1) v. Mering, l. c. s. S. 310, Anm. 4.

2) Z. v. Vamossy und B. Fennyvessy, Über Phesin und Cosaprin, Therap. Monatsh. (1897), 428 und Nouveaux remèdes 13, 428 (1897).

3) P. Binet, l. c. s. S. 309, Anm. 1.

4) Cahn u. Hepp, l. c. s. S. 301, Anm. 2. — Dujardin-Beaumetz et G. Bardet, Note sur l'action physiologique et thérapeutique de l'exalgine, Les Nouveaux Remèdes (1889), 6. — Heinz, Exalgin und Methacetin, zwei neue Anilinderivate, Berl. klin. Wochenschr. (1890), Nr. 11. — S. Rabow, Exalgin, Therap. Monatsh. (1890), 241. — T. R. Fraser, The analgesic action of methylacetanilide or exalgine, Brit. med. Journ. 1890, I, 344.

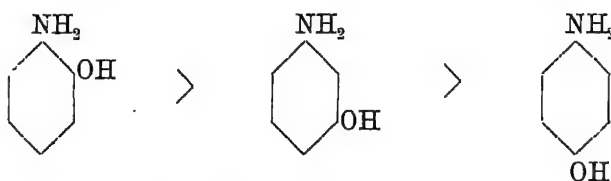
lindernde Wirkung, besonders bei Neuralgien. Als Antipyretikum ist es weniger zu empfehlen, weil es in praktisch wirksamen Dosen schon toxisch ist.<sup>1</sup>

Im Gegensatz zum Methylacetanilid ist das durch Verkuppelung zweier Moleküle desselben entstandene Diacetyldiphenyläthylen-diamin,  $C_6H_5 \cdot N \left\langle \begin{array}{c} CO \cdot CH_3 \\ CH_2 \end{array} \begin{array}{c} CH_3 \cdot CO \\ CH_2 \end{array} \right\rangle N \cdot C_6H_5$ , sehr wenig giftig. Es steht hinter dem Acetanilid zurück.<sup>2</sup> Einer Abnahme der Wirksamkeit bei Verkuppelungen zweier gleicher aromatischer Moleküle sind wir schon in der Gruppe der Polyphenole begegnet.

Wie Methylacetanilid zu Acetanilid steht Methylformanilid,  $C_6H_5 \cdot N \left\langle \begin{array}{c} OC \cdot H \\ CH_3 \end{array} \right\rangle$ , zu Formanilid. Es bewirkt beim Frosch gleich diesem periphere motorische Nervenlähmung.<sup>3</sup>

Durch Einführung eines Hydroxyls in das Anilinmolekül nimmt dessen Wirksamkeit ab. Das beruht wohl darauf, daß Aminophenol auch außerhalb des Organismus (bei Gegenwart von Sauerstoff) sich leichter zersetzt als Anilin. In qualitativer Hinsicht verhält es sich dynamisch wie Anilin. Das ist nicht überraschend, da, wie wir gesehen haben, Anilin sich im Organismus auch in p-Aminophenol verwandelt. Es steht als motorisches Gift hinter dem Phenol zurück. Die Erregtheit, das Zittern und die Zuckungen sind schwächer.

Zwischen den drei Ortsisomeren besteht ein Unterschied in der Wirkungsintensität. o-Aminophenol ist giftiger als m-Aminophenol und dieses ist giftiger als p-Aminophenol



Bei subkutaner Zufuhr tötet 1 g der o-Verbindung auf das Kilo Kaninchen in fünf Stunden unter Krämpfen.<sup>4</sup> Von der Paraverbindung können bis 3 g ertragen werden.<sup>5</sup> Bei größeren Dosen zeigen die Tiere Schwanken beim Gehen, Hemmung der Reflexerregbarkeit und Tod nach einigen Stunden. p-Aminophenol ist somit relativ wenig giftig. Beiläufig ge-

1) Buisson, *Bullet. génér. de Thérap.* (1891), 15. März. — *Brit. med. Journ.* (1892), 10. Februar.

2) Graßmann, *Bullet. de la soc. industrielle de Mulhouse* (1907), 4.

3) P. Binet, *l. c. s. S. 309*, Anm. 1.

4) E. Weigel, *Toxikologisches über das ortho-Aminophenol*, Inaug.-Diss., Würzburg (1890).

5) Treitenfeld, *Inaug.-Diss.*, Dorpat (1888). — Siebel, *Therap. Monatsh.* (1892), 31. — v. Mering, *l. c. s. S. 310*, Anm. 4.

sagt, entgiftet der Organismus das Anilin und seine Derivate dadurch, daß er sie zu p-Aminophenolverbindungen oxydiert.

p-Aminophenol hat namhafte antipyretische und antineuralgische Wirkung. Beim Menschen kann es in Dosen von 0,5 g schadlos verabreicht werden.<sup>1</sup> Immerhin ist es von schädlicher Wirkung nicht frei. Es wandelt Hämoglobin sowohl in vivo wie in vitro in Methämoglobin um<sup>2</sup> und kann schon in therapeutischen Dosen die Atem- und Herztätigkeit schädigen. Darum wird es in der Therapie nicht verwendet.

Entsprechend dem beim Anilin Gesagten steht das o-Aminophenol der p-Aminoverbindung in bezug auf Methämoglobinbildung sowohl in vitro wie in vivo nicht nach, während die m-Verbindung nach dieser Richtung nur schwach wirksam ist. Bezüglich der Erklärung dieses Verhaltens verweise ich auf das früher Gesagte.

Die Einführung eines Acetylrestes in die Aminogruppe des p-Aminophenols zieht keine wesentliche Veränderung im Wirkungsbild nach sich. Acetyl-p-aminophenol,  $C_6H_4 \begin{smallmatrix} \text{NH} \cdot \text{CO} \cdot \text{CH}_3 \\ \text{OH} \end{smallmatrix}$  (1), wirkt dem p-Aminophenol ziemlich gleich. Es ist noch starker Hämoglobinbildner und reizt die Nieren, ebenso schädigt es die Herz- und Respirations-tätigkeit. Es ist in der Therapie als Antipyretikum versucht worden, doch entfiebert es zu rasch und bewirkt dadurch starke Schweißausbrüche und häufig Kollapserscheinungen.

Das gleiche gilt für das außerdem an der Hydroxylgruppe acetylierte Produkt, das Diacetyl-p-aminophenol<sup>3</sup>,  $C_6H_4 \begin{smallmatrix} \text{NH} \cdot \text{CO} \cdot \text{CH}_3 \\ \text{O} \cdot \text{OC} \cdot \text{CH}_3 \end{smallmatrix}$  (4).

Propionylaminophenol,  $C_6H_4 \begin{smallmatrix} \text{OH} \\ \text{NH} \cdot \text{CO} \cdot \text{C}_2\text{H}_5 \end{smallmatrix}$ , Dipropionylaminophenol,  $C_6H_4 \begin{smallmatrix} \text{O} \cdot \text{OC} \cdot \text{C}_2\text{H}_5 \\ \text{NH} \cdot \text{OC} \cdot \text{C}_2\text{H}_5 \end{smallmatrix}$ , Butyryl- und Dibutyrylamino-phenol sind schwer lösliche Verbindungen. Sie wirken kräftig antipyretisch und analgetisch, erzeugen aber nicht selten Schüttelfrost und Cyanose.

Wird im p-Acetaminophenol der restierende Wasserstoff der Amidgruppe durch ein Alkyl ersetzt, so werden im Gegensatz zum Verhalten des Acetanilids die motorischen und blutschädigenden, wie auch die antipyretischen und antineuralgischen Eigenschaften bedeutend geschwächt.

1) O. Hinsberg und G. Treupel, Über die physiologische Wirkung des p-Aminophenol und einiger Derivate desselben, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 33, 216 (1894).

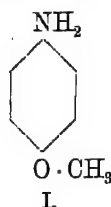
2) Siehe Anm. 1 und P. Dittrich, Über methämoglobinbildende Gifte, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 29, 247 (1892). — L. Lewin, Über Hydroxylamin. Ein Beitrag zur Kenntnis der Blutgifte, ebenda 25, 310.

3) v. Mering, l. c. s. S. 310, Anm. 4.

p-Äthylacetaminophenol,  $\text{C}_6\text{H}_4 \begin{array}{c} \text{N} \begin{array}{l} \text{C}_2\text{H}_5 \\ \text{CO} \cdot \text{CH}_3 \end{array} \\ \text{OH} \end{array}$ , bewirkt beim Hund auch

in Dosen von 1 g auf das Körperkilo kein Erbrechen, keine Cyanose und keine Methämoglobinbildung. Es löst nur vorübergehend Schlaf aus.

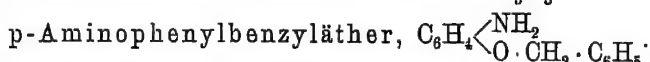
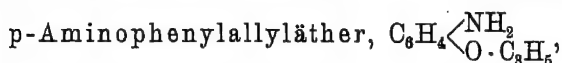
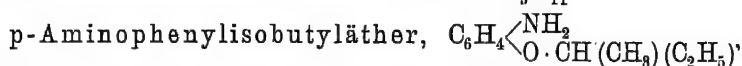
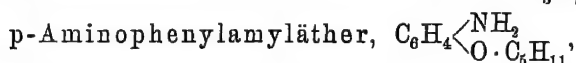
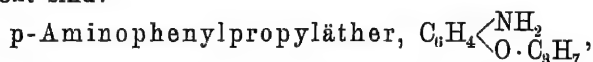
Durch den Verschluß der Hydroxylgruppe des p-Aminophenols mit einem Alkylradikal wird weder die antipyretische Kraft, noch die Wirkung auf die Atem- und Herz tätigkeit und das Blut wesentlich geschwächt. p-Anisidin (I) und p-Phenetidin (II)



zeigen kräftiges Entfieberungsvermögen, daneben aber auch die deletären Wirkungen im gleichen Grade wie p-Aminophenol. Beim Kaninchen bewirken Gaben von 1 bis 2 g Methämoglobinbildung.<sup>1</sup>

p-Phenetidin wurde beim Menschen als Fiebermittel versucht<sup>2</sup>, ist aber wegen des raschen Verlaufs der Wirkung, sowie wegen gelegentlich erscheinender Cyanose nicht brauchbar.

Das gleiche gilt für die höheren Homologen, von denen folgende untersucht sind:<sup>3</sup>



Werden gleichzeitig beide prosthetische Gruppen des Aminophenols, die Amino- und die Hydroxylgruppe, durch einen Säurerest verschlossen, so nehmen alle physiologischen Eigenschaften ab. Den einfachsten Fall

stellt das o-Oxykarbanil,  $\text{C}_6\text{H}_4 \begin{array}{c} \text{NH} \\ \text{O} \end{array} \text{CO}$ , das Anhydrid der o-Oxy-

1) Fr. Müller, Therap. Monatsh. (1888), 355.

2) v. Mering, l. c. s. S. 310, Anm. 4.

3) L. Spiegel und S. Sabbath, Über einige Äther des p-Aminophenols und deren Harnstoffderivate, Ber. d. deutsch. chem. Ges. 34, 1935 (1901).

karbanilsäure, dar. Letztere selbst, eine Oxyphenylkarbaminsäure,  $C_6H_4 \begin{smallmatrix} \text{NH} \cdot \text{COOH} \\ \text{OH} \end{smallmatrix}$  (1), ist physiologisch nicht geprüft. o-Oxykarbanil wird vom gesunden Menschen in Dosen von 2 bis 3 g ohne Schaden ertragen.<sup>1</sup> In solchen von 1 bis 2 g wirkt es schwach antipyretisch. Beim Kaninchen ist Sinken des Blutdruckes und Verlangsamung der Herzaktion beobachtet. Die tödliche Dosis für ein Kilo Körpergewicht ist 0,8 g. Bei Fröschen führt Injektion von 0,15 g in einen Lymphsack innerhalb zehn Minuten zu Herzstillstand in Diastole.

Wird die Substanz im Kern karboxyliert, so nimmt die Wirksamkeit in Übereinstimmung mit dem Verhalten anderer Körper beträchtlich

ab. o-Oxykarbanilkarbonsäure,  $C_6H_3 \begin{smallmatrix} \text{NH} \\ \text{O} \text{---} \text{CO} \\ \text{COOH} \end{smallmatrix}$ , ist bei mittelgroßen Hunden in Dosen von 5 g im Tag vollkommen wirkungslos.<sup>2</sup>

Werden beide prosthetischen Gruppen des Aminophenols mit organischen Säureresten substituiert, so nimmt die Wirksamkeit weniger stark ab.

p-Acetaminophenolbenzoësäureester,  $C_6H_4 \begin{smallmatrix} \text{NH} \cdot \text{CO} \cdot \text{CH}_3 \\ \text{OOC} \cdot \text{C}_6\text{H}_5 \end{smallmatrix}$  (1), (4), steht an Wirksamkeit hinter dem Aminophenol zurück, doch ist es dem vorerwähnten Körper überlegen, insbesondere ist seine antithermische Kraft größer, sie kommt der des Aminophenols ziemlich gleich.

p-Acetaminophenolsalizylsäureester,  $C_6H_4 \begin{smallmatrix} \text{NH} \cdot \text{CO} \cdot \text{CH}_3 \\ \text{OOC} \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{OH} \end{smallmatrix}$ , ist unter dem Namen Salophen in den Handel gekommen.<sup>3</sup> Es wird schon in schwach alkalischer Lösung, besonders schnell durch den pankreatischen Saft, in seine beiden Komponenten, p-Acetaminophenol und Salizylsäure gespalten. Es stellt ein im Phenolanteil amidiertes und in der Aminogruppe acetyliertes Salol dar.

Dosis: täglich 1 g. Es stellt ein gutes Antipyretikum, Antirheumatikum und Antineuralgikum dar.

Stärker als durch Veresterung wird die Giftwirkung durch Verätherung der Hydroxylgruppe herabgesetzt. Auch dann bleiben die antithermischen Eigenschaften uneingeschränkt erhalten. Die dadurch bewirkte Herabsetzung der deletären Wirkungen ist so groß, daß man auf diese Weise zu therapeutisch verwertbaren Stoffen gelangt ist.

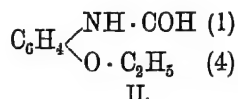
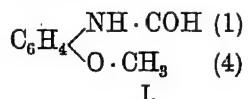
Hiervon sind die Formylverbindungen auszunehmen wegen der stark lokalreizenden Eigenschaften des Formaldehydrestes. p-Formyl-

1) Demme, 26. Bericht des Jennerschen Kinderspitals in Bern (1889), 10.

2) Nenoki und Boutmy, l. c. s. S. 199, Anm. 1.

3) P. Guttman, Über Salophen, Berl. klin. Wochenschr. (1891), 1209. — W. Siebel, l. c. s. S. 314, Anm. 5.

aminophenolmethyläther (I), sowie p-Formylaminophenoläthyläther (Formylphentidin) (II)



machen schwere Reizsymptome im Verdauungstraktus schon in Mengen, von denen ein therapeutischer Erfolg noch gar nicht zu erwarten ist.<sup>1</sup>

p-Acetaminophenolmethyläther,  $\text{C}_6\text{H}_4 \begin{cases} \text{NH} \cdot \text{CO} \cdot \text{CH}_3 & (1) \\ \text{O} \cdot \text{CH}_3 & (4) \end{cases}$ , das Acetylderivat des Anisidins, wirkt ebenso stark antipyretisch und antithermisch wie das Acetyl-p-aminophenol.

Es ist unter dem Namen Methacetin als Antipyretikum und Antineuralgikum in den Handel gekommen.<sup>2</sup> Doch zeigt es noch die unangenehmen Nebenwirkungen des Anilins bzw. p-Aminophenols. In größeren Dosen (0,5 g auf das Körperkilo) bewirkt es beim Hund tau-melnde Bewegungen, vermehrte Speichelsekretion, Erbrechen, Harndrang, Schläfrigkeit und Methämoglobinbildung. Beim Menschen sind schwere Kollapszustände mit subnormalen Temperaturen, sowie Cyanose gesehen worden. Es bewirkt mitunter heftige Schweißausbrüche, die besonders heruntergekommene Patienten stark schwächen.

Etwas weniger stark antipyretisch und antineuralgisch, dafür aber viel beruhigender und viel weniger schädlich auf das Blut und die Herz- und Respirationstätigkeit als das Methacetin wirkt das nächst höhere Homologe, der p-Acetaminophenoläthyläther (Acetyl-p-aminophenetol, Acetyl-p-phenetidin),  $\text{C}_6\text{H}_4 \begin{cases} \text{NH} \cdot \text{CO} \cdot \text{CH}_3 & (1) \\ \text{O} \cdot \text{C}_2\text{H}_5 & (4) \end{cases}$ . Es löst selbst in Dosen von 1 g auf das Körperkilo bei Kaninchen keine toxischen Symptome aus. Es ist unter dem Namen Phenacetin<sup>3</sup> in den Handel gekommen und hat sich in den drei Dezennien, seit denen es in Gebrauch steht, als Antipyretikum und besonders als Antineuralgikum und Sedativum vorzüglich bewährt.<sup>4</sup> Es ist ein Oxyäthylacetanilid. Dosis: 0,5 g. Nach 1 g hat man schon Blausucht und leichten Kollaps beobachtet, niemals aber schwere Erscheinungen, wie nach Acetanilid.<sup>5</sup> Methämoglobinbildung verursacht es nur in geringem Grade.

1) Jansen, s. v. Mering, l. c. s. S. 310, Anm. 4.

2) Mahuert, Wien. klin. Wochenschr. (1887), Nr. 13. — Heinz, l. c. s. S. 313, Anm. 4.

3) Hinsberg und Kast, Zentralbl. f. d. med. Wissenschaft (1887), 145.

4) Zusammenfassende Berichte siehe bei Fr. Müller, l. c. s. S. 316, Anm. 1. — E. Falk, ebenda (1890), 314.

5) Über einen Vergiftungsfall beim Menschen siehe bei G. Krönig, Phenacetin-Vergiftung mit tödlichem Ausgang, Berl. klin. Wochenschr. (1895), Nr. 46.

In größeren Dosen (0,5 g auf das Körperkilo) bewirkt es beim Hund neben leichtem Schlaf Cyanose, Erbrechen, geringe Koordinationsstörungen und Methämoglobinbildung, letztere jedoch in schwächerem Grade als nach Gebrauch gleicher Gaben Methacetin.

Wird im Phenacetin die Äthylgruppe durch einen Propylrest ersetzt, so nimmt die antipyretische, antineuralgische und sedative Kraft ab, während die schädliche Wirkung auf das Blut und die Atmungs- und Herztätigkeit beträchtlich zunimmt, ja sogar die des Methyläthers übertrifft. In Dosen von 0,5 g bewirkt p-Acetaminophenolpropyläther,  $C_6H_4 \begin{smallmatrix} \text{NH} \cdot \text{CO} \cdot \text{CH}_3 \\ \text{O} \cdot C_3H_7 \end{smallmatrix}$  (1) (4), beim Menschen Temperaturherabsetzung unter Schweißausbruch ohne unangenehme Nebenerscheinungen. Größere Dosen wirken schädlich auf die Herz- und Respirationstätigkeit. Bei 0,5 g auf das Körperkilo bewirkt es beim Hund Schläfrigkeit, taumelnden Gang, starke Cyanose, Erbrechen, Dyspnoe, motorische Unruhe und Schwäche der hinteren Extremitäten, von welchem Zustande das Tier sich erst nach mehreren Tagen erholt. Methämoglobin wird reichlich gebildet.

Der p-Acetaminophenolamyläther,  $C_6H_4 \begin{smallmatrix} \text{NH} \cdot \text{CO} \cdot \text{CH}_3 \\ \text{O} \cdot C_5H_{11} \end{smallmatrix}$  (1) (4), zeigt nur noch schwaches antipyretisches Vermögen, auch seine deletären Eigenschaften sind nur gering. Vielleicht hängt dies an der Schwerlöslichkeit der Substanz.

Der mit einem ungesättigten Radikal versehene p-Acetaminophenolallyläther,  $C_6H_4 \begin{smallmatrix} \text{NH} \cdot \text{CO} \cdot \text{CH}_3 \\ \text{O} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH} = \text{CH}_2 \end{smallmatrix}$  (1) (4), übertrifft an antipyretischer und antineuralgischer Kraft das Phenacetin, dafür ist auch seine Toxizität gesteigert. Es zeichnet sich durch eine besonders ausgeprägte narkotische Wirkung aus.<sup>1</sup> 0,2 bis 0,5 g auf das Körperkilo rufen beim Kaninchen Schlaf hervor. Es ist in Kombination mit Dial unter der Marke Dialacetin in den Handel gekommen. Dosis 0,25 bis 0,5 g.

Der ein freies Hydroxyl in der Alkylgruppe tragende p-Acetaminophenoläthanoläther,  $C_6H_4 \begin{smallmatrix} \text{NH} \cdot \text{CO} \cdot \text{CH}_3 \\ \text{O} \cdot C_2H_4 \cdot \text{OH} \end{smallmatrix}$  (1) (4), wirkt sowohl motorisch wie antipyretisch viel weniger stark als Phenacetin, nach letzterer Richtung aber anhaltender.<sup>2</sup> Es ist unter der Marke Pertonal in den Handel gekommen.

Überblicken wir die Reihe dieser Äther, so sehen wir, daß unter denen mit gesättigtem Alkoholrest die Methylverbindung die stärkste

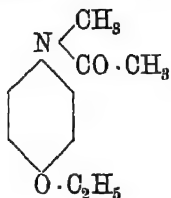
1) F. Uhlmann, Über Acetaminophenolallyläther, ein neues Hypnotikum, Schweiz. med. Wochenschr. (1920), Nr. 9. — F. Barth, Dialacetin, ebenda (1920), Nr. 9, 178.

2) D. Cow, p-Acetylamidoethoxybenzene, Journ. of Pharmac. and experim. Therapeutics 12, 343 (1919).

antipyretische und antineuralgische Kraft hat. Die der höheren Derivate nimmt in aufsteigender Reihe ab. Die geringste schädliche Wirkung auf das Blut und das verlängerte Mark kommt dem Äthyläther zu, wie auch bei ihm die beruhigende Wirkung am stärksten ist. Der giftigste ist der Phenoläther, der in dieser Hinsicht dem p-Aminophenol bzw. p-Acetoaminophenol am nächsten steht, ohne ihnen jedoch gleichzukommen. Der ungesättigte Allyläther kommt an Wirkungskraft dem Methyläther gleich oder übertrifft ihn sogar, dafür ist er aber ebenso toxisch oder noch toxischer wie er. Unter allen diesen Verbindungen zeigt somit der Äthyläther die therapeutisch günstigste Wirkung. Er hat denn auch von der ganzen Reihe die ausgedehnteste praktische Verwendung gefunden.

Zu erwähnen ist, daß nach Einführung einer Acetamidgruppe an Stelle eines Alkoholrestes in das Hydroxyl des p-Acetaminophenols, wodurch ein p-Acetaminophenoxyacetamid,  $C_6H_4 \begin{matrix} \text{NH} \cdot \text{CO} \cdot \text{CH}_3 \\ \text{O} \cdot \text{CH} \cdot \text{CO} \cdot \text{NH}_2 \end{matrix}$  (1), (4) entsteht, die Wirkung (auch quantitativ) erhalten bleibt. Es wirkt wie Phenacetin.<sup>1</sup>

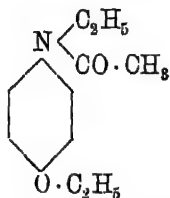
Wird im Phenacetin der noch restierende Wasserstoff der Amino-Gruppe durch einen Alkylrest ersetzt, so hängt es von der Natur desselben ab, wie die Wirksamkeit beeinflußt wird. Methylphenacetin,



wirkt antipyretisch gleich stark wie Phenacetin, antineuralgisch sogar stärker, ungefähr doppelt so stark. Auch sein narkotisches Vermögen ist beträchtlich gesteigert gegenüber dem nicht N-methylierten Produkt. Der Verwertbarkeit des Produktes in der Therapie steht aber der Umstand im Wege, daß es leicht unangenehme Reizwirkungen auf die Magen- und Darmschleimhaut ausübt und Erbrechen, Brennen im Leib und Durchfall hervorruft, ebenso daß es die Nieren reizt.

In größeren Dosen erzeugt es bei Tieren Rauschzustand und Nar- kose mit Aufhebung der Reflexerregbarkeit. Im Blute bewirkt es im gleichen Grade wie Phenacetin Methämoglobinbildung.

Äthylphenacetin

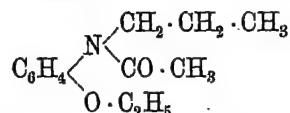


1) G. Fuchs und E. Koch, l. c. S. 111, Anm. 2.



kommt an antipyretischer Kraft der Methylverbindung gleich, sein Wirkungseffekt ist aber gleichmäßiger. Als Antineuralgikum steht es ihm nach, ungefähr auf gleicher Stufe wie Phenacetin. In wirksamen Dosen setzt es den Blutdruck und die Atemtätigkeit vorübergehend etwas herab. Die Methämoglobinbildung ist nicht intensiver als beim Phenacetin.

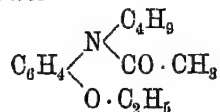
Beim nächsten Homologen, dem Propylphenacetin,



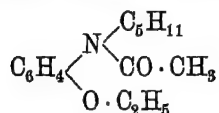
ist die antipyretische Wirkungskraft wieder geringer, sie steht hinter der des Phenacetins zurück. Dagegen ist der narkotische Effekt viel stärker und macht sich rascher geltend, wenngleich er vergänglicher ist. Es tritt im Tierversuch nur auf kurze Zeit Schlaf ein, dem ein schwerer Rauschzustand voran- und nachgeht. Die Methämoglobinbildung ist nur gering.

Die Isopropylverbindung zeigt gegenüber dem n-Propylderivat keine stärkere Wirkung, insbesondere nicht was den narkotischen Effekt anbelangt. Hier ist also die Isoverbindung der n-Verbindung nicht überlegen.

Beim Butylphenacetin



sinkt die narkotische Wirkung noch stärker und beim Amylphenacetin



ist kaum noch eine solche zu beobachten.

Es zeigt sich somit in dieser Reihe, wie in so vielen anderen, ein Anwachsen der Wirksamkeit bis zur Äthylverbindung und von da an ein graduelles Abnehmen mit zunehmendem Molekulargewicht des Substituenten. Der Eintritt eines Alkyls in das Aminoradikal bietet praktisch keinen Vorteil.

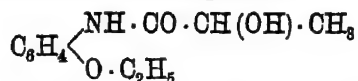
Wird in p-Phenetidin und p-Anisidin statt der Acetylgruppe ein anderer Säurerest eingeführt, so verändert sich die Wirksamkeit nicht, sofern der Acylrest im Organismus wieder abgespalten wird. Von den zahlreichen, nach dieser Richtung dargestellten Produkten hat keines das Phenacetin in der therapeutischen Praxis zu verdrängen vermocht, auch bietet keines vor demselben Vorzüge.

Es sollen im folgenden die vom p-Acetphenetidin abgeleiteten Derivate angeführt werden, welche als Antipyretika und Analgetika empfohlen wurden.

Propionyl-p-phenetidin (Triphenin)<sup>1</sup>,  $\text{C}_6\text{H}_4 \begin{smallmatrix} \text{NH} \cdot \text{CO} \cdot \text{C}_2\text{H}_5 \\ \text{O} \cdot \text{C}_2\text{H}_5 \end{smallmatrix}$ .

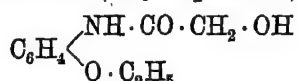
Dosis: 0,5 bis 1,5 g. Es ist nur wenig wirksam.

Laktyl-p-phenetidin (Laktophenin)<sup>2</sup>

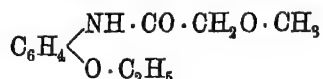


Dosis: 0,5 g. Es wirkt stärker narkotisch als antipyretisch, eignet sich also mehr als Antineuralgikum. Es wird durch die Salzsäure des Magensaftes leicht in Phenetidin und Milchsäure zerlegt.

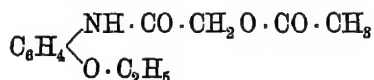
Glykolyl-p-phenetidin (Glykophenin)<sup>3</sup>



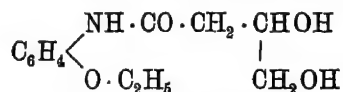
Methylglykolyl-p-phenetidin (Kryofin)<sup>4</sup>



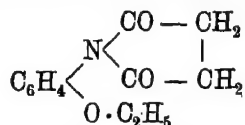
Acetylglykolyl-p-phenetidin



Glyceryl-p-phenetidin (Glykyphenin)<sup>5</sup>

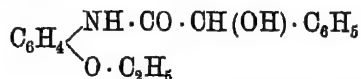


Succinamyl-p-phenetidin (Pyrantin)<sup>5</sup>



Es ist sowohl antipyretisch wie antineuralgisch unsicher.

Mandelsäure-p-phenetidin (Amygdophenin)



Es ist wegen zu geringer Löslichkeit nur von beschränkter Wirkung.

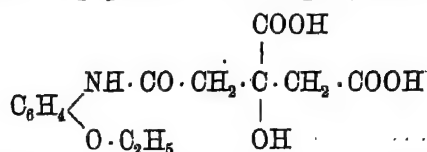
1) G. Gaude, Über die Wirkungen des Triphenins, Inaug.-Diss., Halle (1897).

2) H. Strauß, Über Lactophenin, Therap. Monatsh. (1894), 442 und 509. — Zentralbl. f. inn. Med. (1894), Nr. 11. — Korrespondenzbl. f. schweiz. Ärzte 1894. — Mercks Jahresbericht (1894), 79.

3) P. Binet, l. c. s. S. 169, Anm. 2.

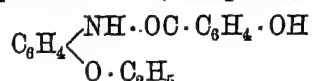
4) A. Breitenstein, Über Kryofin, Therap. Monatsh. (1900), 137.

5) C. Gioffredi, Über Pyrantin (-Piutti) (p-Äthoxyphenylsuccinimid), ein neues Antipyretikum, Deutsch. Arch. f. klin. Med. 60, 559 (1898).

Zitronensäure-p-phenetidin (Apolysin)<sup>1</sup>

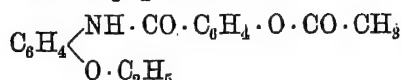
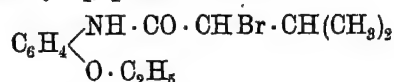
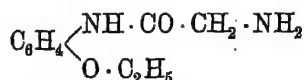
Es hat keine starken analgetischen und antipyretischen Eigenschaften. Es wird leicht durch die Salzsäure des Magensaftes in seine Komponenten zerlegt.<sup>2</sup>

## Salizylsäure-p-phenetidin (Saliphen)



Es wirkt nur schwach. Es wird wie alle Salizylsäureester nur langsam in seine Komponenten zerlegt. Dies geschieht erst im Darm, wie auch beim Salol.

## Acetylsalizylsäure-p-phenetidin

 $\alpha$ -Bromisovaleryl-p-phenetidin<sup>3</sup>Aminoaceto-p-phenetidin (Phenokoll)<sup>4</sup>

Es ist infolge der Einführung einer weiteren salzbildenden Gruppe ( $\text{NH}_2$ ) wasserlöslicher, dadurch aber auch toxischer als die vorerwähnten. Es hat basische Eigenschaften. Das salzsaure und das salizylsaure Salz (Salokoll) sind in therapeutische Verwendung gekommen. Letzteres ist jedoch schwer löslich.

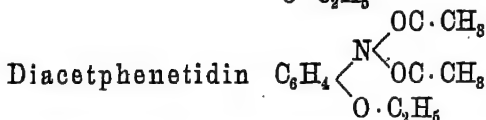
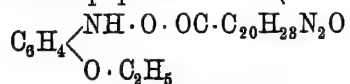
1) L. v. Nencki u. J. v. Jaworski, Allgem. med. Zentralztg. (1895), Nr. 60 bis 62.

2) Das angebliche Zitronensäuretriphenetidin (Zitrophon) ist nach H. Hildebrandt (Über Apolysin und Zitrophon, nebst Bemerkungen über die praktische Verwendbarkeit von Phenetidinderivaten, Zentralbl. f. inn. Med. 16, 1089 [1895]) lediglich zitronensaures Phenetidin und ist wegen der Giftigkeit, welche dem Phenetidin anhaftet, außer Gebrauch gekommen. (Vgl. Hinsberg und Treupel, l. c. S. 315, Anm. 1. — Treupel, Deutsche med. Wochenschr. (1895), 538.) Es ist ein Blutgift wie die anderen Phenetidinsalze.

3) Bergell, Med. Klinik (1914), 147.

4) Hertel, Phenocollum hydrochloricum, ein neues Antipyretikum und Antirheumatikum, Deutsche med. Wochenschr. (1891), Nr. 15. — B. Herzog, ebenda (1891), Nr. 31. — Therap. Monatsh. (1891), 349 und 496. — U. Mosso und F. Faggioli, Über die physiologische Wirkung des Phenokoll, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 32, 402 (1893).

## Chininkohlensäure-p-phenetidin (Chinaphenin)



ist unbeständig und wirkt nur schwach antipyretisch.

Von den angeführten Acylderivaten des p-Aminophenetidin spalten alle im Organismus den Säurerest ab. Das ist daran erkenntlich, daß im Harn Phenetidin bzw. p-Aminophenol erscheint (erkennbar an der Indophenolreaktion). Verbindungen, welche diese nicht geben (z. B. angeblich p-Äthylacetaminophenol) wirken nicht antipyretisch. Daraus ist zu entnehmen, daß das Freiwerden der Aminogruppe für die Wirksamkeit notwendig ist, d. h. die Wirkung der Körper der Phenacetinreihe geschieht durch die Bildung von Aminophenol bzw. Aminophenoläthern.<sup>1</sup> In Übereinstimmung hiermit steht die Beobachtung, daß die Intensität der antipyretischen Wirkung innerhalb gewisser Grenzen der Menge des im Organismus abgespaltenen p-Aminophenols proportional ist.<sup>2</sup> Die geringere Intensität der unerwünschten Nebenwirkungen der Acylderivate gegenüber dem nicht substituierten Aminophenoläther beruht nur darauf, daß die Abspaltung der Acyle, d. h. die Regeneration des Aminophenols, nur langsam erfolgt und demnach nur kleinere Mengen in der Zeiteinheit resorbiert werden und zur Wirkung gelangen. Die Abspaltung kann auch zu langsam erfolgen, dann resultiert ein zu wenig wirksames Produkt. Das ist der Fall für das Salizylsäurederivat, dem sonst mit Rücksicht auf die antifebrile und antineuralgische Eigenschaften des Säureradikals eine besonders günstige Wirkung zukommen müßte.

Ein anderer Nachteil ergibt sich für die therapeutische Verwendbarkeit, wenn der Säurerest sich zu leicht, z. B. durch die Säure des Magensaftes (2 pro mille Salzsäure), abspalten läßt. Es werden dann zu große Mengen Phenetidin resorbiert.

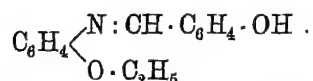
Die antithermischen und antineuralgischen Eigenschaften bleiben erhalten, wenn die Aminogruppe des Phenetidins mit einer Aldehyd- oder Ketogruppe kondensiert wird. Auf diese Weise sind folgende Handelspräparate entstanden:

1. Durch Kondensation mit Salizylaldehyd Salizylphenetidin (Malakin)<sup>3</sup>

1) Interessant in diesem Zusammenhang ist, daß Methylacetanilid (Exalgin) und Acetylphenylhydrazin (Pyrodine), die beide fieberwidrige Eigenschaften haben, im Organismus gleichfalls in leicht spaltbare Aminophenolderivate übergehen.

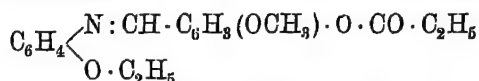
2) O. Hinsberg und G. Treupel, l. c. S. 315, Anm. 1.

3) Jaquet, Korrespondenzbl. f. schweiz. Ärzte (1894), Nr. 18. — F. Merkel, Über die therapeutische Wirkung des Malakins, Münch. med. Wochenschr. (1894), Nr. 17, 324.



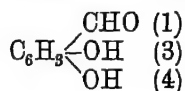
Es ist fast unlöslich in Wasser. Es ist ein gutes Analgetikum.

2. Durch Kondensation mit Vanillinäthylkarbonat Eupyrin<sup>1</sup>

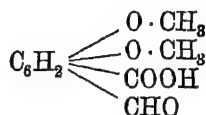


Es ist ein schwaches Antipyretikum und Antiseptikum.

In ähnlicher Weise sind Protokatechualdehyd (I) und Opiansäure (II) mit Phenetidin kondensiert worden



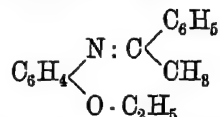
I.



II.

Beide Derivate haben starke hypnotische Eigenschaften.

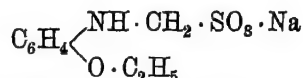
3. Durch Kondensation mit Acetophenon Methylbenzylidenphenetidin (Malarin) (als zitronensaures Salz im Vertrieb)<sup>2</sup>



Als Antipyretikum und Analgetikum gebraucht.

Diese Produkte zeigen vor dem Phenacetin keine Vorzüge, ja sie haben sich in der Praxis als weniger geeignet erwiesen als jenes.

Ein weiteres Produkt wurde erhalten, dadurch, daß man den Acetylrest des Phenacetins durch eine Methansulfosäuregruppe ersetzte. So entstand das Neuralteïn, p-Äthoxyphenylaminomethansulfosaures Natrium



Es erhöht beim Menschen den Blutdruck<sup>3</sup> und besitzt ausgesprochene sedative Wirkung.<sup>4</sup>

Eine weitere Modifikation des Phenacetinmoleküls hat man dadurch erreicht, daß man statt vom Benzolkern vom Thymolkern ausging. Auf

diese Weise ist das Thymacetin,  $\text{C}_6\text{H}_2 \begin{cases} \text{CH}_3 \\ \text{C}_6\text{H}_7 \\ \text{NH} \cdot \text{CO} \cdot \text{CH}_3 \\ \text{O} \cdot \text{C}_2\text{H}_5 \end{cases}$ , entstanden.

1) Overlach, Zentralbl. f. inn. Med. (1900), Nr. 45.

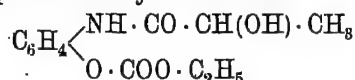
2) G. Fuchs und E. Koch, l. c. S. 111, Anm. 2.

3) G. Astolfoni, Über den Einfluß des Neuralteïns auf Puls und Blutdruck, Wien. klin. Wochenschr. (1901), Nr. 4.

4) G. Astolfoni, De l'action exercée par la „Névraltéïne“ sur l'excitabilité des centres nerveux, Arch. internat. de Pharmacod. 20, 319 (1910).

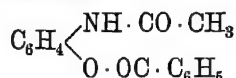
Als Produkte, bei welchen das Hydroxyl durch andere Radikale als Alkyle verdeckt ist, sind zu nennen:

Lätylaminophenoläthylkarbonat



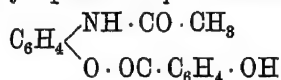
Es wird nur langsam im Organismus zerlegt. Es hat antipyretische und schwache narkotische Eigenschaften. Es wirkt toxisch in gleichen Dosen wie Phenacetin und Methacetin.

Acetaminophenolbenzoat

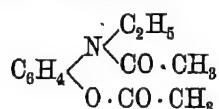


Es wirkt schwächer als Phenacetin, indem es im Körper langsamer zersetzt wird als dieses.

Salizylsäureacetyl-p-aminophenolester (Salophen)

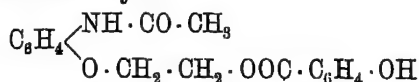


Acetyläthylaminophenolacetat



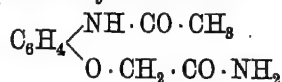
Es hat starkes analgetisches und narkotisches, aber nur geringes antipyretisches Vermögen. Im übrigen wirkt es wie Äthylphenacetin.

Oxyphenacetinsalicylat



Es ist ein gutes Antineuralgikum, wogegen seine antipyretische und narkotische Wirkung nur sehr gering ist. Es wird im Organismus nur langsam zerlegt.

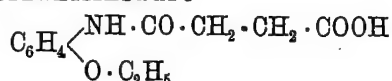
p-Acetaminophenoxyacetamid



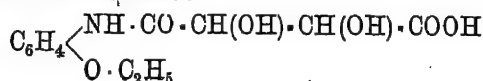
Es hat ausgesprochene narkotische Wirkung.

Verbindungen, welche am Aminoradikal einen Säurerest mit freier Karboxylgruppe enthalten, sind nur schwach wirksam. Zu nennen sind:

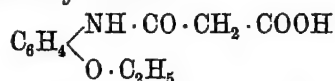
p-Äthoxysuccinanilinsäure



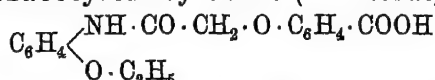
p'-Äthoxytartranilssäure



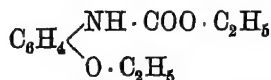
p-Phenetidinmalonylsäure



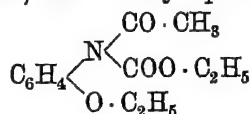
p-Phenetidinacetylsalizylsäure (Phenosal)



Stärker wirken die esterifizierten Produkte, z. B. das p-Äthoxyphenylurethan

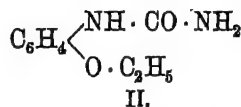
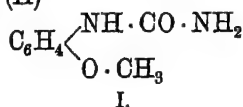


und dessen Acetylprodukt, das Acetyl-p-äthoxyphenylurethan



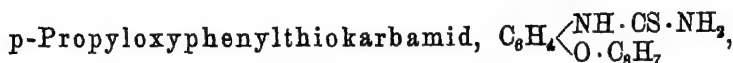
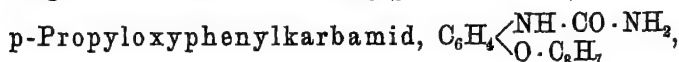
Es ist unter der Marke Thermodin als Antipyretikum in den Handel gekommen.<sup>1</sup>

Endlich ist anzuführen, daß die antipyretischen Eigenschaften erhalten bleiben, wenn an Stelle der Aminogruppe ein Harnstoffradikal eingeführt wird. Das gilt sowohl für das Anisidin (I), wie für das Phenetidin (II)



Das letztere, das p-Phenetolkarbamid (p-Phenetolharnstoff), zeichnet sich außerdem durch einen intensiven Geschmack aus. Es wurde seinerzeit unter dem Namen Dulcin als Süßungsmittel für die Nahrung der Diabetiker empfohlen. Es besitzt die 200fache Süßkraft des Zuckers, steht aber hinter dem Saccharin zurück, vor dem es den Vorteil eines angenehmeren, dem Zucker nahestehenden Geschmack hat. Für den Organismus ist es nicht indifferent. Dem p-Anisolharnstoff geht der süße Geschmack ab. Ebenso fehlt er den höheren Homologen, den Oxypropyl- usw. -verbindungen. Das gleiche gilt für die entsprechenden Thioharnstoffverbindungen.

Folgende Substanzen wurden geprüft und ohne Süßkraft befunden:<sup>2</sup>



1) G. D. Spineanu, Recherches expérimentales sur l'action dynamique de la thermidine, Arch. intern. de Pharm. 14, 181 (1905).

2) L. Spiegel und S. Sabath, l. c. s. S. 316, Anm. 3.

p-Allyloxyphenylkarbamid,  $\text{C}_6\text{H}_4 \begin{smallmatrix} \text{NH} \cdot \text{CO} \cdot \text{NH}_2 \\ \text{O} \cdot \text{C}_3\text{H}_5 \end{smallmatrix}$ ,

p-Allyloxyphenylthiokarbamid,  $\text{C}_6\text{H}_4 \begin{smallmatrix} \text{NH} \cdot \text{CS} \cdot \text{NH}_2 \\ \text{O} \cdot \text{C}_3\text{H}_5 \end{smallmatrix}$ ,

p-Amyloxyphenylthiokarbamid,  $\text{C}_6\text{H}_4 \begin{smallmatrix} \text{NH} \cdot \text{CS} \cdot \text{NH}_2 \\ \text{O} \cdot \text{C}_5\text{H}_{11} \end{smallmatrix}$ ,

p-Benzylloxyphenylkarbamid,  $\text{C}_6\text{H}_4 \begin{smallmatrix} \text{NH} \cdot \text{CO} \cdot \text{NH}_2 \\ \text{O} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{C}_6\text{H}_5 \end{smallmatrix}$ ,

p-Isobutyloxyphenylthiokarbamid,  $\text{C}_6\text{H}_4 \begin{smallmatrix} \text{NH} \cdot \text{CS} \cdot \text{NH}_2 \\ \text{O} \cdot \text{CH}(\text{CH}_3) \cdot \text{C}_2\text{H}_5 \end{smallmatrix}$ .

Die antipyretische Wirkung wird herabgesetzt, wenn an die Amidgruppe des p-Phenetidins ein Äthylsulfosäurerest angegliedert wird.

Äthylsulfon-p-phenetidid,  $\text{C}_6\text{H}_4 \begin{smallmatrix} \text{NH} \cdot \text{SO}_2 \cdot \text{C}_2\text{H}_5 \\ \text{O} \cdot \text{C}_2\text{H}_5 \end{smallmatrix}$ , wirkt nur schwach antipyretisch.<sup>1</sup>

Allen Phenetidinderivaten haftet der Nachteil der Schwerlöslichkeit in Wasser an. Zum Zwecke der Erzielung leichtlöslicher Produkte hat man Säurereste in den Benzolkern eingeführt. Dadurch sind wohl löslichere, dafür aber, wie zu erwarten war, weniger wirksame Produkte erhalten worden. Zu nennen sind Phenacetinkarbonsäure (Acetaminosalizylsäureäthyläther), (Benzacetin)<sup>2</sup>,  $\text{C}_6\text{H}_5 \begin{smallmatrix} \text{NH} \cdot \text{CO} \cdot \text{CH}_3 \\ \text{O} \cdot \text{C}_2\text{H}_5 \\ \text{COOH} \end{smallmatrix}$ .

Phenacetinsulfosäure,  $\text{C}_6\text{H}_5 \begin{smallmatrix} \text{NH} \cdot \text{CO} \cdot \text{CH}_3 \\ \text{O} \cdot \text{C}_2\text{H}_5 \\ \text{SO}_2 \cdot \text{OH} \end{smallmatrix}$ .

Das Natriumsalz der letzteren ist unter der Marke Phesin in den Handel gekommen.<sup>3</sup>

Zu bemerken ist, daß dem Phenacetin ähnlich aber schwächer das isomere Acetyl-o-phenetidin,  $\text{C}_6\text{H}_4 \begin{smallmatrix} \text{NH} \cdot \text{CO} \cdot \text{CH}_3 \\ \text{O} \cdot \text{C}_2\text{H}_5 \end{smallmatrix} \begin{smallmatrix} (1) \\ (2) \end{smallmatrix}$ , wirkt.

Die Wirkung des Anilins bleibt erhalten bei seinen Derivaten, insbesondere auch bei Anilinfarbstoffen. Die Stoffe aus der Gruppe des Triphenylmethans zeigen die gleichen motorischen (krampferregenden und lähmenden) Wirkungen, sowie die gleichen auf die Herz- und Atemtätigkeit, wie das Anilin. Wie bei diesen nehmen sie unter dem Einfluß der Alkylierung am Stickstoff zu. Phenylblau (Triphenylrosanilin) macht in Dosen von 0,1 g pro Kilo beim Kaninchen auf subkutane Applikation keine nennenswerten Erscheinungen, Malachitgrün (Tetra-

1) A. Jodlbauer, Über Äthylsulfon-p-phenetidid, Arch. internat. de Pharmacodyn. 23, 3 (1913).

2) A. Reiß, Therap. Monatsh. (1896), 319.

3) Z. v. Vamossy und B. Fenyvessy, l. c. S. 313, Anm. 2.



methyl-p-aminotriphenylkarbinol),  $\text{OH} \cdot \text{C} \begin{smallmatrix} \text{C}_6\text{H}_5 \\ \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{N}(\text{CH}_3)_2 \\ \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{N}(\text{CH}_3)_2 \end{smallmatrix}$ , hingegen

ruft in der gleichen Dosis eine am dritten Tag beginnende, am neunten Tag tödliche motorische Lähmung mit zeitweise auftretenden Krampferscheinungen hervor.<sup>1</sup> Trimethylrosanilin führt schon in Dosen von 0,02 g auf das Körperkilo zu immer stärkerer, am zehnten Tag vollständiger Muskellähmung. Kristallviolett (Hexamethyl-p-rosanilinchlorhydrat) ist ein Herzgift, das am Froschherzen sowohl in situ bei subkutaner Applikation, wie auch am isolierten Organ, systolischen Stillstand bewirkt.<sup>2</sup> Hierzu genügen zwei Milligramm, nach welcher Menge das Herz nach ca. acht Stunden stillsteht. Bei vier Milligrammen erfolgt der Stillstand nach vier Stunden. Verdünnte Lösungen des Farbstoffes führen zu diastolischem Stillstand. Bei den genannten Dosen zeigen die Tiere Reflexlosigkeit.

Die basischen Anilinfarbstoffe zeigen gleich dem Anilin eine protoplasmaschädigende Wirkung, die sich auf die Gewebe als Reizwirkung äußert. Auf Mikroorganismen wirken sie abtötend.<sup>3</sup> Die Reizwirkung, z. B. auf die Augenbindehaut, ist beim salzsauren Rosanilin (Fuchsin,

Trianilinkarbinol),  $\text{OH} \cdot \text{C} \begin{smallmatrix} \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{NH}_2 \\ \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{NH}_2 \\ \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{NH}_2 \end{smallmatrix}$ , nur schwach. Unter dem Ein-

fluß der Alkylierung (Methylierung oder Äthylierung) der Aminogruppe nimmt sie, wie das auch beim Anilin der Fall ist, zu und wächst mit der Zahl der eintretenden Alkyle. Bei den Hexaderivaten erreicht sie ihr Maximum und besitzt dann ätzenden Charakter. Die Wirkung auf das Kaninchenauge ist so heftig, daß schon Dosen von wenigen Milligrammen zur Entzündung des ganzen Augapfels (Panophthalmie) führen. Auch auf andere Gewebe erweisen sich alkylierte, wie auch arylierte (z. B. benzylierte) Derivate des Rosanilins als heftig reizerregend. Sie bewirken bei Tieren an der Injektionsstelle ausgedehnte Indurationen und Nekrose.

Die antiseptische Wirkung der basischen Triphenylmethanfarbstoffe macht sich bei manchen Vertretern dieser Klasse ganz besonders gegenüber den zu den Infusorien gehörigen Trypanosomen geltend, den Erregern verschiedener tropischer Krankheiten. Das Abtötungsvermögen zeigt sich innerhalb des lebenden Organismus schon in Konzentrationen, in denen diese Substanzen außerhalb desselben wirkungslos sind. Das

1) Penzolt, Über die antibakteriellen Wirkungen einiger Anilinfarbstoffe, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 26, 310 (1890).

2) H. Fühner, Untersuchungen über den Synergismus von Giften, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 69, 29 (1912).

3) J. Stilling, Über Anilinfarbstoffe als Antiseptika, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 28, 351 (1891).

beruht darauf, daß sie nicht selbst wirken, sondern aus ihnen im lebenden Körper entstehende Umwandlungsprodukte. Durch diese werden die im Blute ihres Wirtes lebenden Protozoen abgetötet, und zwar schon bei Gaben, die für den Träger relativ ungiftig sind. Trypanizide Eigenschaften haben p-Rosanilin (Triaminotriphenylmethan und Ros-

anilin (Triamino-m-tolyldiphenylkarbinol),  $\text{OH} \cdot \text{C} \begin{array}{l} \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{NH}_2 \\ \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{NH}_2 \\ \text{C}_6\text{H}_3(\text{CH}_3) \cdot \text{NH}_2 \end{array}$ ,

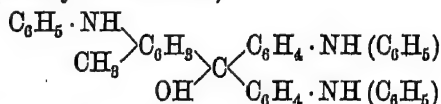
resp. ihre Salze, in erster Linie die salzsauren, das Fuchsin und Parafuchsin. Auch diese Wirkung nimmt unter dem Einfluß der Alkylierung am Stickstoff zu, bzw. kommt erst durch sie zum Vorschein. Die Methyl- und Äthylrosaniline (Methyl-, Äthylviolette) sind wirksamer als die nicht N-alkylierten, und zwar wächst die Wirksamkeit mit der Zahl der eingeführten Alkoholradikale.<sup>1</sup> Doch nimmt auch, wie schon erwähnt, die Giftwirkung auf den Warmblüter zu. Die trypanfeindliche Wirkung nimmt auch zu, wenn neben Alkylen Benzylradikale eingeführt werden. Als Beispiel sei das Tetramethyldibenzylrosanilin genannt. Ebenso sind Stoffe der Diaminotriphenylmethanreihe wirksam, so Tetramethyldiaminotriphenylkarbinol (Malachitgrün,

das Chlorzinkdoppelsalz, resp. Oxalat desselben),  $\text{OH} \cdot \text{C} \begin{array}{l} \text{C}_6\text{H}_5 \\ \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{N}(\text{CH}_3)_2 \\ \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{N}(\text{CH}_3)_2 \end{array}$ ,

und die entsprechende Äthylverbindung, das Brillantgrün (Tetraäthyldiaminotriphenylkarbinol)<sup>2</sup>, während die nicht alkylierten Produkte unwirksam sind.

Therapeutisch lassen sich alle diese Verbindungen wegen ihrer Giftigkeit für den Warmblüter nicht verwenden. Durch Einführung geeigneter Substituenten kann man die schädlichen Wirkungen herabmindern oder sogar aufheben, doch nimmt dann auch die trypanizide Kraft ab oder wird ganz aufgehoben.

Bemerkt mag werden, daß ein Vertreter der Rosanilinreihe, das Anilinblau (Triphenylrosanilin)



malariafeindliche Wirkung hat.<sup>3</sup> Doch lassen sich die Fieberanfälle nur vorübergehend aufheben, die Plasmodien werden bloß geschädigt, nicht vertilgt.

1) P. Ehrlich, Chemotherapeutische Trypanosomenstudien, Berl. klin. Wochenschr. (1907), 233, 280, 310 und 341.

2) H. Wendelstadt und Fellmer, Über die Wirkung von Malachitgrün und anderen verschiedenartigen Stoffen gegen Nagana-Trypanosomen bei weißen Ratten, Deutsche med. Wochenschr. (1904), 1711 und Zeitschr. f. Hygiene 52 (1906).

3) A. Iwanoff, Deutsche med. Wochenschr. (1900), Therap. Beilage, 33.

Eine Herabminderung der Wirksamkeit gegenüber Trypanosomen läßt sich durch Einführung einer Methylgruppe in den Kern erzielen. So wirkt Fuchsin schwächer als Parafuchsin. Die Rosanilinfarbstoffe nehmen mit zunehmender Zahl der Methylgruppen an Wirksamkeit ab. Kristallviolett wirkt schwächer als Rosanilin und dieses schwächer als Pararosanilin.<sup>1</sup>

Eine Herabminderung sowohl der einen wie der anderen Eigenschaft läßt sich erzielen durch die Einführung von Hydroxylgruppen.

Oxymalachitgrün, in dem die Hydroxylgruppe sowohl in Ortho-, Meta- wie Parastellung sein kann, ist weniger wirksam als das nicht-oxydierte Produkt. Das gleiche gilt für Dioxyderivate des Malachitgrüns, in denen die Hydroxylgruppen an dem nichtamidierten Phenylrest haften, beispielsweise das vom Brenzkatechin sich ableitende Protoblau und das entsprechende Resorcinderivat. Endlich verhalten sich auch die Trioxyderivate gleich, z. B. das den Pyrogallolrest enthaltende Trioxy-malachitgrün. Der gleiche abschwächende Einfluß der Hydroxylgruppe macht sich auch in der Rosanilinreihe geltend. Das ist erwiesen für das o-Oxyhexamethyl-p-rosanilin. Auch andere in Orthostellung eingeführte Substituenten, wie die Methoxygruppe oder Chloratome, beeinflussen die Wirksamkeit nach der gleichen Richtung. Beispiele hierfür sind das violette Trimethoxy-p-rosanilin und das rote Trichlor-p-rosanilin. Immerhin ist die Abschwächung bei den Methoxyderivaten geringer als bei den einfachen hydroxylierten Verbindungen. Das Verschließen der Hydroxylgruppe durch ein Alkyl vermindert also deren abschwächenden Effekt. Trimethoxy-p-rosanilin übertrifft an Wirksamkeit die Oxyderivate der Methylviolette, wie auch des Malachitgrüns.

Noch mehr wird die Toxizität der Farbbasen vermindert durch den Eintritt eines Schwefelsäure- oder Karbonsäurerestes. Allein dadurch wird die trypanfeindliche Wirkung vollkommen aufgehoben. Chromviolett, das neben den zwei Dimethylanilinresten als dritte Komponente Salizylsäure enthält, ebenso Chromblau, das den Rest der Naphthol-karbonsäure enthält, und das Azogrün, in dem ein Molekül Salizylsäure durch Vermittelung einer Azogruppe an den Rest des Malachitgrüns gebunden ist, sind vollkommen wirkungslos.

Zu erwähnen wäre noch, daß Tritolylrosanilin (Neu-Fuchsin), welches durch die Verkettung von drei o-Toluidinresten entsteht, sich in seiner Wirkung dem Fuchsin nähert. Analoga des Triphenylkarbinols, in denen eine oder mehrere Phenylgruppen durch andersartige Reste ersetzt sind, können unter Umständen trypanizide Wirkung besitzen, es kommt dabei auf die Natur des Substituenten an. Thiophengrün, das

1) L. Benda, Ber. d. deutsch. chem. Ges. 47, 995 (1914). — Ders., Festschr. zum 60. Geburtstag P. Ehrlichs, 1914.

aus Thiophenaldehyd und Dimethylanilin hervorgeht, wirkt ähnlich wie Malachitgrün, wenngleich es giftiger ist. Farbstoffe, die den Methylindolrest enthalten, z. B. neben zwei Dimethyl- oder Diäthylresten, sind hingegen ganz wirkungslos. Wohl scheint aber eine schwache Wirkung sich geltend zu machen, wenn das Methylindolradikal gechlort ist. Erwähnt mag auch noch sein, daß sich ein aus zwei Molekülen Antipyrin und einem Molekül Dimethylaminobenzaldehyd dargestellter roter Farbstoff wirkungslos gezeigt hat. Ebenso ist Wirkungslosigkeit erwiesen für Methyleneazur, Methylenviolett, Neutralrot und Neu-Methyleneblau.

Wie Anilin wirkt p-Aminodiphenyl,  $C_6H_5-C_6H_4-NH_2$ . Auch in quantitativer Hinsicht kommt es ihm ziemlich gleich.<sup>1</sup> Weniger wirk-

sam ist Diphenylimid (Carbazol),  $\begin{array}{c} C_6H_4 \\ | \\ C_6H_4 \end{array} > NH$ .

Diphenylamin,  $\begin{array}{c} C_6H_5 \\ C_6H_5 \end{array} > NH$ , bewirkt beim Frosch<sup>2</sup> in Gaben von 1,6 g pro Kilo Paresen und zentrale Lähmung bei Erhaltenbleiben der Reflexe. Nach ca. zwei Tagen Tod.

Es mag angeführt werden, daß Diphenylamin eine schwächere Base ist als Anilin und Triphenylamin,  $(C_6H_5)_3N$ , keinen basischen Charakter mehr hat. Über die Wirkung des letzteren habe ich keine Angaben in der Literatur gefunden.

Im Gegensatz zum Anilin und kernalkylierten Anilin ist p-Aminoacetophenon



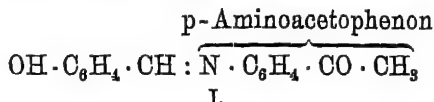
wenig giftig. 0,6 g auf das Körperkilo sind beim Kaninchen ohne jede Wirkung. 2 g bewirken im Verlaufe von 20 Minuten Abnahme der Lebhaftigkeit und allmählich eintretende Betäubung, die jedoch nicht vollständig wird und von heftigeren Muskelzuckungen begleitet ist. Der Tod erfolgt nach ca. 18 Stunden. Die Sektion ergibt zirkumskripte Blutungen im Magen und diffuse Blutungen und Reizerscheinungen im Dünndarm. Es finden sich also sowohl die dem Aceton, wie dem Anilin zukommenden Eigenschaften wieder. Leider scheint nicht festgestellt zu sein, ob die Verbindung die methämoglobinbildenden Eigenschaften

1) K. Klingenberg, l. c. S. 303, Anm. 2.

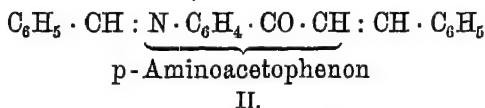
2) Eigene Beobachtung.

des Anilins beibehalten hat. Zu erwarten ist, daß dies der Fall ist, da der Übergang in o-Chinonimid möglich ist.

p-Aminoacetophenon vereinigt sich mit Aldehyden zu zweierlei Verbindungen, solche die ein und solche die zwei Aldehydmoleküle enthalten. Verbindungen nach dem ersten Typus bilden Oxyphenylaldehyde, wie Salizylaldehyd (I), p-Oxybenzaldehyd, Vanillin,



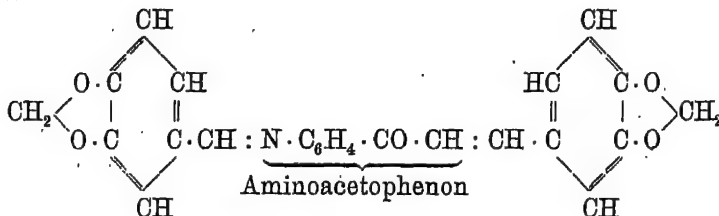
solche nach dem zweiten bilden die meisten anderen ein Phenolhydroxyl nicht enthaltenden aromatischen Aldehyde, wie Benzaldehyd (II), Toluylaldehyd, Kuminol, Zimtaldehyd, Anisaldehyd, Piperonal, m- und p-Nitrobenzaldehyd.



Die die erste Gruppe umfassenden Kondensationsprodukte äußern beim Warmblüter eine dem p-Aminoacetophenon analoge Wirkung. In Mengen von 0,2 g erzeugen sie bei weißen Ratten tiefen Schlaf, in welchem die Tiere zugrunde gehen. Beim Kaninchen ist auch nach Eingabe von 2 g die Betäubung nicht vollkommen. Es hat also das Aminoacetophenon seine Wirkung beibehalten trotz Verschuß seiner Amino-gruppe. Es scheint das Phenolhydroxyl kompensierend zu wirken.

Die der zweiten Gruppe zugehörigen Kondensationsprodukte sind physiologisch unwirksam. 0,2 g in Olivenöl gelöst, einer weißen Ratte injiziert, zeigen keine Wirkung, desgleichen nicht 2 g einem mittleren Kaninchen peroral zugeführt.<sup>1</sup>

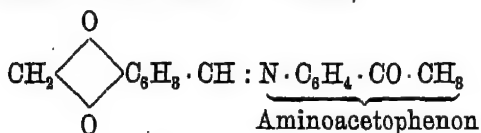
Eine Besonderheit kommt dem Kondensationsprodukt mit Piperonal zu.



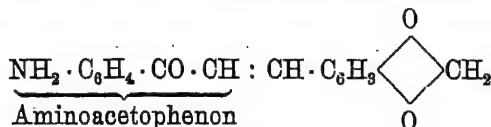
Es verursacht ebensowenig wie die übrigen Verbindungen der gleichen Gruppe beim Kaninchen einen Betäubungszustand, wohl aber einen tagelang anhaltenden Lähmungszustand der hinteren Extremitäten.

1) H. Hildebrandt, Über das pharmakologische Verhalten einiger Kondensationsprodukte von Aminoacetophenon mit Aldehyden. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 53, 87 (1905).

Eine ähnliche Wirkung zeigt das aus nur einem Molekül Piperonal bestehende, am Stickstoff substituierte Produkt,



während das isomere, eine freie Aminogruppe besitzende



die hypnotische Wirkung des nichtsubstituierten Aminoacetophenons zeigt.

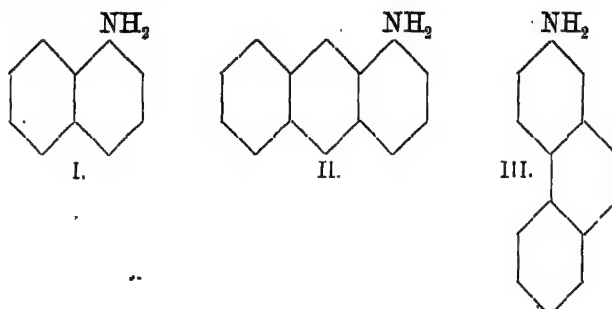
Das abweichende Verhalten des Piperonals in seiner Verbindung mit p-Aminoacetophenon gegenüber den anderen Aldehyden ist um so auffallender, als es für sich allein selbst in großen Dosen beim Warmblüter unwirksam ist. Bei Fröschen bewirkt es freilich Lähmungen der Extremitäten, die zentral bedingt sind. Dieser Unterschied in seinem Verhalten beiden Tierklassen gegenüber ist vielleicht darin zu suchen, daß Piperonal im Organismus in Piperonylsäure übergeht, mit welchem Oxydationsprozeß eine Entgiftung verknüpft ist. Im Froschorganismus, in dem diese Umwandlung langsamer vor sich geht, kann sich die Giftwirkung länger erhalten.

Durch die Kondensation mit Aminoacetophenon ist der Übergang in Piperonylsäure gleichfalls behindert. Erfolgt die Kondensation an der Aminogruppe, so ist dadurch gleichzeitig auch die Aminoacetophenonwirkung ausgeschaltet; erfolgt sie aber an der Methylgruppe, dann bleibt die Aminogruppe frei und das Aminoacetophenon kann seine Wirkung zur Entfaltung bringen. Damit ist auch gesagt, daß der Angriffspunkt des Aminoacetophenons in Parastellung zur Carbonylgruppe liegt. Auch von anderen Phenylderivaten wissen wir, daß der Angriff oxydierender Agentien in Parastellung erfolgt.

Aus dem Verhalten der verschiedenen genannten Kondensationsprodukte läßt sich entnehmen, daß für die Wirkung des Aminoacetophenons das Freisein der Aminogruppe notwendig ist. Durch Verschuß der letzteren wird sie aufgehoben. Enthält jedoch das in Reaktion tretende Aldehyd ein freies Hydroxyl, so tritt sie wieder in Erscheinung. Das Hydroxyl ersetzt die Aminogruppe. Das spricht für die Ähnlichkeit der dynamischen Funktion der Hydroxyl- und Aminogruppe, auf die wir schon bei der Besprechung des Anilins aufmerksam gemacht haben.

Die Bedeutung der Aminogruppe für die Wirksamkeit des Aminoacetophenons steht im Einklang mit den Beobachtungen bei den Phenetidinen. Auch dort ist das Freisein der Aminogruppe für die Wirksamkeit erforderlich.

Die polyzyklischen Amine, Naphthylamin (I), Anthracylamin (II), Phenanthrylamin (III)

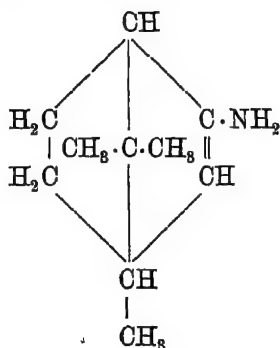


sind nur wenig untersucht.  $\alpha$ - und  $\beta$ -Naphthylamin bewirken zentrale Lähmung, und zwar die  $\alpha$ -Verbindung stärker als die  $\beta$ -Verbindung. Letztere verursacht außerdem geringe Myosis.

In der Kampfergruppe zieht die Angliederung eines Ammoniakrestes keine wesentlichen dynamischen Veränderungen nach sich.

Aminokampfer hat gegenüber dem Kalt- und Warmblüter wesentlich schwächere motorische Wirkung als die nicht amidierte Substanz. Es fragt sich, ob dies mit Löslichkeitsveränderungen zusammenhängt. Er erzeugt<sup>1</sup> beim Frosch in Dosen von 0,01 g fibrilläre Zuckungen, undeutliche Krämpfe, danach Erlöschen des Kornealreflexes, Abnahme der peripheren Erregbarkeit der motorischen Nerven und schließlich allgemeine motorische Lähmung. Daneben Verlangsamung der Herzaktion und Respirationslähmung. 0,03 g wirken tödlich. Beim Kaninchen verursacht er in Gaben von 0,3 g auf das Körperkilo fortschreitende motorische und Herzparalyse (Stillstand in Diastole). Er hebt beim Frosch in Dosen von 0,004 g den Muskarinstillstand auf.

Kampfenamin

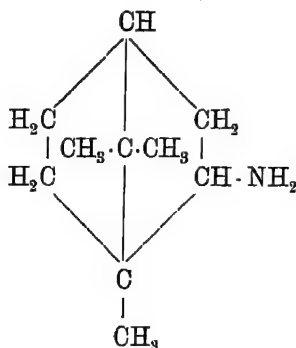


ist ziemlich giftig. Beim Kaninchen verursachen 0,45 g pro Kilo sub-

<sup>1</sup>) Alexander-Lewin, Zur Pharmakologie der Kampfergruppe, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 27, 226 (1890).

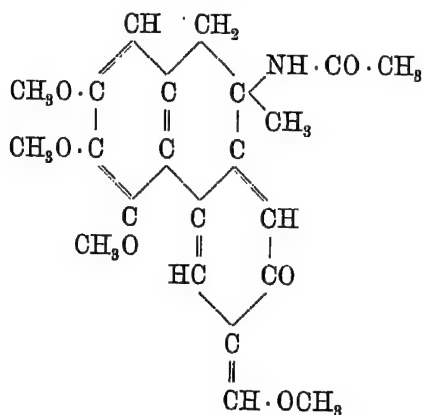
kutan nach wenigen Minuten heftiges Zittern, Erregung, Krämpfe, Lähmungen, Koma und Tod. 0,3 g wirken noch nicht tödlich.<sup>1</sup>

### Bornylamin



bei dem das Hydroxyl des Borneols durch eine Aminogruppe ersetzt ist, hat stärkere Krampfwirkung als Kampfer. Es erzeugt<sup>2</sup> in Dosen von 0,005 bis 0,006 g fibrilläre Zuckungen, allgemeine motorische Lähmung, Erlöschen des Kornealreflexes, Abnahme der peripheren Erregbarkeit der motorischen Nerven, und nach anfänglicher Erregung der Herz- und Atemtätigkeit Lähmung derselben. Bei tödlichen Dosen bleibt das Herz in Diastole stillstehen. Bei Kaninchen erzeugen 0,3 g heftige Unruhe, Zittern, klonisch-tonische Krämpfe, Opisthotonus, gesteigerte Reflexerregbarkeit, Abnahme der Herz- und Atemtätigkeit. Es hebt beim Frosch wie Kampfer den Muskarinherzstillstand auf (in Dosen von 0,002 g).

Hier soll das Colchicin behandelt werden, trotzdem seine chemische Konstitution noch nicht vollkommen aufgeklärt ist. Als wahrscheinlichstes wird ihm von Windaus folgendes Formelbild zugrunde gelegt:



1) C. Levaditi, l. c. s. S. 280, Anm. 4.

2) Alexander Lewin, l. c. s. S. 335, Anm. 1. — Vgl. auch Lippens, l. c. s. S. 250, Anm. 5.



Es enthält einen teilweise reduzierten Naphthalinring mit einer acetylierten primären Aminogruppe und drei einander benachbarte Methoxygruppen, außerdem in einem angegliederten Benzolkern eine vierte, leicht verseifbare Enolmethoxylgruppe.

In physiologischer Hinsicht hat Colchicin lokal irritierende Eigenschaften. Bei subkutaner Applikation reizt es das Unterhautzellgewebe. Auf die Augenbindehaut aufgetragen irritiert es dieselbe und bei stomachaler Zufuhr reizt es die Magen- und Dünndarmschleimhaut, in welcher es Hyperämie und Blutaustritte hervorruft.<sup>1</sup> Die Wirkung auf den Darm hat eine Steigerung der Peristaltik zur Folge, die dem Colchicin stark abführende Wirkung verleiht. Bemerkenswerterweise erfolgt ein Reizeffekt auf die Magen- und Darmschleimhaut auch bei subkutaner und intravaskulärer Applikation, was darauf zurückzuführen ist, daß das Gift in den Verdauungskanal ausgeschieden wird.

Neuerdings werden dem Colchicin auch parasymphatische Eigenschaften (nachgewiesen an der Uterus-, Bronchial- und Darmmuskulatur) zugeschrieben.<sup>2</sup> Doch sind die Beobachtungen nicht voll bestätigt worden.

Es ist nicht ausgeschlossen, daß es sich um eine sympathomimetische Wirkung handelt, die aus der Konstitution als einem teilweise hydrierten  $\beta$ -Naphthylamin heraus verständlich wäre (s. Zyklylalkylamine).

Da die Konstitution noch nicht vollständig ermittelt ist, lassen sich die physiologischen Befunde nicht an der Hand der chemischen Struktur diskutieren. Einzig darin geht man wohl nicht fehl, die lokalreizenden Eigenschaften auf die mehrfachen Hydroxyle zurückzuführen, die sich trotz Verdeckung durch Methylgruppen geltend machen.

Colchicin ist für Kaltblüter nur wenig giftig. Dosen von 0,05 g subkutan lähmen Frösche vorübergehend, aber nach einigen Stunden erholen sie sich wieder und bleiben dauernd normal.<sup>3</sup> Die Resistenz des Froschorganismus wird aber, wie das auch für andere Gifte der Fall ist, durch höhere Temperatur wesentlich herabgesetzt. Bei 30° gehaltene Tiere gehen nach 0,001 g im Verlauf einiger Tage zugrunde.<sup>4</sup>

Unter den Warmblütern sind Katzen am empfindlichsten. Die tödliche Dose auf das Körperkilo beträgt 0,0005 bis 0,001 g. Der Tod erfolgt nach einigen Stunden unter den Erscheinungen des Brechdurchfalls. Kaninchen ertragen viel größere Dosen: 0,003 g auf das Körper-

1) H. Fühner und M. Rehbein, Untersuchungen über die Darmwirkung des Colchicins, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 79, 1 (1916).

2) W. E. Dixon und W. Malden, Colchicine with special reference to its mode of action and effect on bone-marrow, Journ. of Physiol. 37, 50 (1908).

3) C. Jacoby, Pharmakologische Untersuchungen über das Colchicumgift, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 27, 129 (1890).

4) H. Fühner, Über den toxikologischen Nachweis des Colchicins, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 63, 365 (1910). — Y. Sanno, Über den Einfluß der Temperatur auf die Giftempfindlichkeit des Frosches, ebenda 65, 382 (1911).

kilo, peroral sogar viel mehr. 0,02 g auf das Körperkilo machen kaum Darmerscheinungen. Erst 0,1 g wirken tödlich. Der Mensch soll per os bis 0,05 g ertragen, doch sind Vergiftungsfälle mit tödlichem Ausgang schon nach 0,003 g beobachtet worden. Die therapeutischen Dosen für das kristallisierte, d. h. 30 % Kristallchloroform enthaltende Produkt, betragen 0,001 bis 0,003 g.

Colchicin kommt in den Samen der Herbstzeitlose (*Colchicum autumnale*) vor, deren wässrige und alkoholische Auszüge als Heilmittel bei rheumatischen und gichtischen Affektionen verwendet werden. Es ist nicht ausgeschlossen, daß die ableitende Wirkung auf den Darm das wesentliche Moment bei dieser Wirkung ist. Diese dürfte auf die verdeckten Hydroxyle zu beziehen sein.

Wird im Colchicin die Enolmethoxylgruppe verseift, wodurch Colchicein,  $(C_{18}H_{17}O_4) \begin{smallmatrix} \text{NH} \cdot \text{CO} \cdot \text{CH}_3 \\ \text{CHOH} \end{smallmatrix}$ , entsteht, so nimmt die Giftigkeit beträchtlich ab.<sup>1</sup> Dosen von 0,01 g sind bei 50 g schweren Fröschen unwirksam, desgleichen 0,005 bis 0,012 g auf das Körperkilo subkutan bei Katzen.

Die durch Abspaltung des Acetylrestes von der Aminogruppe aus Colchicein erhältliche Trimethylcolchicinsäure<sup>2</sup>,  $(C_{18}H_{17}O_4) \begin{smallmatrix} \text{NH}_2 \\ \text{CHOH} \end{smallmatrix}$ , ist wirksamer als Colchicein, doch immer noch weniger wirksam als Colchicin. Beim Frosch bewirkt sie anfangs Krämpfe und Muskelzuckungen, danach zentrale Lähmungen. Dosen von 0,01 g haben ausgesprochene Herzwirkung, verursachen Pulsverlangsamung und vorübergehende diastolische Stillstände. Dosen von 0,02 g sind tödlich. Bei Katzen lösen 0,025 g Brechdurchfall aus, von dem sich die Tiere wieder erholen.

Wird durch Methylierung der Trimethylcolchicinsäure die ursprüngliche im Colchicin vorkommende Methoxylgruppe wieder hergestellt, so nimmt die Wirksamkeit wieder zu. Der Trimethylcolchicinsäuremethyläther,  $(C_{18}H_{17}O_4) \begin{smallmatrix} \text{NH}_2 \\ \text{CHO} \cdot \text{CH}_3 \end{smallmatrix}$ , ist giftiger als die freie Säure, auch giftiger als Colchicein, erreicht aber die Wirksamkeit des Colchicins nicht. 0,0015 g auf das Körperkilo verursachen bei der Katze Brechdurchfall, von dem sich die Tiere erholen. Die tödliche Dosis beträgt 0,005 g auf das Körperkilo. Die geringere Giftigkeit gegenüber dem Colchicin ist auffallend, wäre es doch zu erwarten, daß das Produkt mit der freien Aminogruppe giftiger wäre als das acetylierte. Vielleicht hängt sie mit einer geringeren Wasserlöslichkeit zusammen.

1) H. Paschkis, Pharmakologische Untersuchungen über das Colchicin, Wien. med. Jahrb. (1883), 257 u. (1888) 569.

2) H. Fühner, Pharmakologische Untersuchungen über das Colchicin und seine Derivate, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 72, 228 (1913).

Die Einführung eines Benzoylrestes in den Methyläther vermag die Wirksamkeit nicht auf die Stufe zu bringen, auf der sie im Colchicin ist. N-Benzoyltrimethylcolchicinsäuremethyläther,  $(C_{18}H_{17}O_4) \begin{smallmatrix} \text{NH} \cdot \text{CO} \cdot C_6H_5 \\ \diagdown \\ \text{CHO} \cdot CH_3 \end{smallmatrix}$ , ist bei der Katze hinsichtlich seiner Magendarmwirkung mindestens zehnmal weniger wirksam als Colchicin und auch weniger wirksam als das vorhergehende Produkt. 0,0015 g auf das Körperkilo sind unwirksam. Erst 0,025 g verursachen Brechdurchfall und Tod. Die Wirkungsart ist die gleiche. Bei der Sektion findet man die für Colchicin charakteristischen Magendarmveränderungen.

Das durch oxydativen Abbau aus dem eben erwähnten Produkt erhältliche N-Benzoylcolchicinsäureanhydrid,  $(C_{18}H_{17}O_4) \begin{smallmatrix} \text{NH} \cdot \text{CO} \cdot C_6H_5 \\ \diagdown \\ \text{O} \end{smallmatrix}$ , besitzt in großen Mengen immer noch die Magendarmwirkung, doch sind auch Dosen von 0,05 g nicht tödlich. Die Wirkung tritt erst spät ein.

Das durch Oxydation aus Colchicin entstehende Oxycolchicin,  $(C_{18}H_{17}O_4) \begin{smallmatrix} \text{NH} \cdot \text{CO} \cdot CH_3 \\ \diagdown \\ \text{CO} \cdot CH_3 \end{smallmatrix}$ , ist im Gegensatz zum Colchicin auch für Kaltblüter in kleinen Dosen giftig. 0,0005 g bewirken bei Fröschen von 50 g Gewicht ausgesprochene Reflexsteigerung, 0,002 g tetanische Krämpfe und 0,005 g zentrale und periphere Lähmung, auf die der Tod folgt. Gegenüber Warmblütern ist es weit weniger wirksam als alle die erwähnten Colchicinderivate. 0,025 g pro Kilo peroral, subkutan oder intravenös gereicht, sind bei Katzen und Kaninchen vollkommen wirkungslos. Auch vom Menschen werden bis 0,003 g symptomlos ertragen.

Colchicefnamid<sup>1</sup>,  $(C_{18}H_{17}O_4) \begin{smallmatrix} \text{NH} \cdot \text{CO} \cdot CH_3 \\ \diagdown \\ \text{CH} \cdot NH_2 \end{smallmatrix}$ , hat starke Aminwirkung. Es bewirkt beim Frosch in Dosen von 0,05 g auf 100 g Tier zentrale Lähmung, verbunden mit Spasmen und Tod. Beim Säugetier (Katze) verursacht es heftigen Brechdurchfall. Es wirkt rascher als Colchicin, ist aber nicht so wirksam. Die tödliche Dosis beträgt für den Frosch 0,02 g pro 100 g Tier, für die Katze 0,01 g pro Kilo.

N-Acetylcolchinol,  $(C_{18}H_{17}O_4) \begin{smallmatrix} \text{NH} \cdot \text{CO} \cdot CH_3 \\ \diagdown \\ \text{OH} \\ \text{H} \end{smallmatrix}$ , bewirkt beim Frosch gesteigerte Reflexerregbarkeit, starke Krämpfe und Tetanus, die zum Tode führen. Gegenüber der Katze verhält es sich wie Colchicin, wirkt aber rascher, wenn auch schwächer. Die tödliche Dosis beträgt für den Frosch 0,01 g pro 100 g Tier, für die Katze 0,01 g pro Kilo.

1) Rüsse Meyer, Pharmakologische Untersuchungen in der Colchicinreihe, I, Inaug.-Diss., Göttingen (1918). — H. Lipps, Pharmakologische Untersuchungen in der Colchicinreihe, II, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 85, 235 (1920).

Das entsprechende methylierte Produkt, der N-Acetylcolchinol-methyläther,  $(C_{18}H_{17}O_4) \begin{smallmatrix} \text{NH} \cdot \text{CO} \cdot \text{CH}_3 \\ \diagup \text{O} \cdot \text{CH}_3 \\ \diagdown \text{H} \end{smallmatrix}$ , ist weniger wirksam. Die Ver-

deckung des Hydroxyls setzt also die Wirksamkeit herab, wie das meist der Fall ist. Qualitativ wirkt es wie das vorerwähnte. Die tödliche Dosis beträgt für den Frosch 0,04 g pro 100 g Tier, für die Katze 0,015 g pro Kilo.

Durch Entacetylierung wird die Wirksamkeit erhöht. Die tödliche Dosis des Colchinolmethyläthers,  $(C_{18}H_{17}O_4) \begin{smallmatrix} \text{NH}_2 \\ \diagup \text{O} \cdot \text{CH}_3 \\ \diagdown \text{H} \end{smallmatrix}$ , beträgt für den Frosch 0,2 g auf 100 g Tier. Die N-Acetylierung vermindert also, wie das auch sonst allgemein der Fall ist, die Wirksamkeit.

N-Acetyljodcolchinol,  $(C_{18}H_{17}O_4) \begin{smallmatrix} \text{NH} \cdot \text{CO} \cdot \text{CH}_3 \\ \diagup \text{OH} \\ \diagdown \text{J} \end{smallmatrix}$ , steht dem nicht-jodierten Produkt quantitativ nach, qualitativ kommt es ihm gleich. Die tödliche Dosis beträgt für den Frosch 0,06 g auf 100 g Tier.

Alle diese Präparate haben auch beim Frosch eine Darmwirkung wie Colchicin.

### c) Diamine

Die aliphatischen Diamine sind weniger giftig als die Monamine.

Dimethyldiamin (Äthylendiamin),  $H_2N \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot NH_2$ , bewirkt beim Frosch<sup>2</sup> in Dosen von 0,25 g pro 100 g Tier (als Chlorid) zentrale motorische Lähmung mit Aufhebung der Reflexfähigkeit, bei Erhaltenbleiben der peripheren Nervenerregbarkeit.

Daneben bestehen zeitweise spontane Zuckungen an den Extremitäten. Die Tiere erholen sich nicht mehr.

Beim Kaninchen<sup>2</sup> ruft es in Dosen von 0,6 bis 0,7 g subkutan verabfolgt keine Allgemeinerscheinungen hervor. Am dritten und vierten Tag gehen die Tiere an parenchymatöser Nephritis zugrunde. Größere Gaben, 1,4 g auf das Körperkilo, lösen nach einigen Stunden Anfälle von klonischen Krämpfen aus, denen zentrale motorische Lähmung der Extremitäten folgen. Beim Hund lösen 0,4 g auf das Kilo allmählich zunehmende Blutdrucksenkung, tiefe Schlafsucht, Ausfall der Reflexe, später Ataxie und Absinken der Körpertemperatur aus. Intravenös verabreicht erniedrigt es (beim Kaninchen) den Blutdruck<sup>3</sup>, kommt also in dieser Hinsicht den Aminen nahe.

1) Eigene Beobachtung.

2) J. Pohl, Über Synthesenhemmung durch Diamine, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 41, 97 (1898).

3) Desgrez u. Dorléans, l. c. s. S. 282, Anm. 3. — M. Cloetta u. F. Wünsche, l. c. s. S. 282, Anm. 2.

Trimethylendiamin<sup>1</sup>,  $\text{NH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{NH}_2$ , bewirkt in Dosen von 0,2 g auf das Kilo Kaninchen Verlangsamung und Arrhythmie der Herzaktion, Aussetzen des Pulses, Verlangsamung und Vertiefung der Atmung und starke Dyspnoe. Nach einigen Tagen geht das Tier durch Urämie ein.

Tetramethylendiamin (Putrescin),  $\text{NH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{NH}_2$ , bewirkt in Dosen von 0,2 g auf das Kilo Kaninchen hochgradige Dyspnoe, Herzarhythmie, Aussetzen des Pulses, Paresen und Trismus. Beim Kaninchen treten auf 0,2 g pro Kilo intravenös appliziert andauernde tonische Krämpfe, abwechselnd mit Paresen der hinteren Extremitäten und Tod nach einigen Stunden auf.

Pentamethylendiamin (Kadaverin)<sup>1</sup>,  $\text{NH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{NH}_2$ , verursacht nach 0,5 g auf das Körperkilo Benommenheit, allgemeine klonische Krämpfe, Dyspnoe, Sinken des Blutdruckes und Tod durch Respirationsstillstand.

Höhere Diamine sind nicht untersucht worden. Es ist auch nicht untersucht worden, ob mit der Länge der Kette der physiologische Charakter sich ändert, ähnlich wie bei den Monaminen. Aus den bisher vorliegenden Berichten läßt sich nichts Bestimmtes hierüber entnehmen, es müssen systematische Untersuchungen vorgenommen werden.

Bei Derivaten der Diamine, in denen die eine oder beide Aminogruppen substituiert sind, ist die Giftwirkung verstärkt, so z. B. beim Formaldehydderivat des Kadaverins,  $\text{CH}_2 : \text{N}(\text{CH}_2)_5 : \text{N} : \text{CH}_2$ . Das sich von einer jener Basen ableitende Sepsin, ein aus gefaulter Hefe dargestelltes Produkt, das vorläufig als Diaminodioxypentamethylen,  $\text{H}_2\text{N} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}(\text{OH}) \cdot \text{CH}(\text{OH}) \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{NH}_2$ , angesehen wird, zeigt sehr hohe Giftigkeit.<sup>2</sup> Schon 0,003 g pro Kilo Tier bewirken anfangs Beschleunigung und Vertiefung, später Verlangsamung der Atmung, Erbrechen, verstärkte Darmperistaltik und blutige Entleerungen. Die Sektion ergibt Hyperämie und Ecthymosierung der Darmschleimhaut.

Dagegen soll das an beiden Aminogruppen methylierte Putrescin, das Tetramethylputrescin,  $\begin{matrix} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{matrix} \text{N} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{N} \begin{matrix} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{matrix}$ , in den geprüften Dosen ungiftig sein. An Fröschen sind subkutane Dosen des Chlorhydrates, entsprechend 50 mg Base, und an Kaninchen intravenöse Dosen bis zu 0,5 g pro Körperkilo völlig unwirksam.<sup>3</sup>

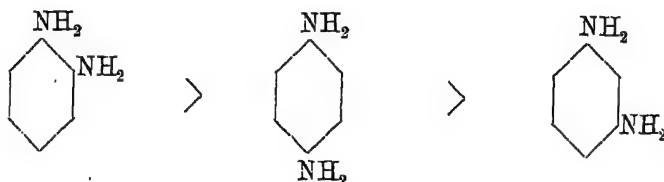
1) Siehe S. 340, Anm. 2 und Behring, Zur Kenntnis der physiologischen und der (choleraähnlich) toxischen Wirkungen des Pentamethylendiamins (Kadaverin L. Brieger), Deutsche med. Wochenschr. (1888), Nr. 24.

2) E. S. Faust, Über das Fäulnisgift Sepsin, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 51, 248 (1904).

3) R. Willstätter und W. Heubner, Über eine neue Solanaceenbase, Ber. d. deutsch. chem. Ges. 40, 3869 (1907).

Hier mag das Diaminoaceton,  $\text{NH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CO} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{NH}_2$ , erwähnt werden. Es ist selbst in Dosen von 0,1 g pro Kilo intravenös am Kaninchen ohne Wirkung auf die Zirkulation.<sup>1</sup>

Im Gegensatz zu den aliphatischen sind die aromatischen Diamine sehr giftige Körper. Ihr Vergiftungsbild ähnelt dem des Anilins, steht aber unter dem Zeichen bedeutend größerer Intensität. Unter den drei isomeren Phenylendiaminen,  $\text{C}_6\text{H}_4(\text{NH}_2)_2$ , ist das wirksamste das Orthoderivat, dann folgt die Para- und schließlich die Metaverbindung. Wir haben also folgendes Schema:



In qualitativer Hinsicht kommen sie einander dynamisch gleich.

o-Phenylendiamin bewirkt Aufregung, vermehrte Atemtätigkeit, gesteigerte Reflexerregbarkeit, Reizwirkung auf die Schleimhäute (Salivation, Diarrhöe), Cyanose, Temperaturabfall, Krämpfe und Tod. Bei der Sektion zeigen sich die Organe kongestioniert.

Das genauer untersuchte p-Phenylendiamin bewirkt beim Frosch<sup>2</sup> in Dosen von 0,02 bis 0,05 g auf 100 g Gewicht nach vorübergehender Narkose zentral ausgelöste Zuckungen der gesamten Körpermuskulatur. Allmählich stellt sich eine Steifigkeit der Muskulatur ein, welche an den vorderen Extremitäten beginnt und sich allmählich über den Kopf und Nacken und schließlich den ganzen Körper ausdehnt, so daß das Tier sich bretthart anfühlt.<sup>3</sup> In diesem Stadium erfolgt Stillstand des Herzens in Diastole.

Beim Kaninchen bewirken 0,25 g auf das Körperkilo peroral verabreicht starke Erregung, allgemeines Zittern, gesteigerte Reflexerregbarkeit, unter Umständen auch Krämpfe, Beschleunigung der Atmung, Cyanose und eine eigentümliche hochgradige ödematöse Schwellung am Hals und Kopf, verbunden mit Exophthalmus, starker Entzündung der Conjunctivae bulbi und Zungenschwellung, worauf innerhalb zwei bis drei Stunden Exitus erfolgt. Auch an den übrigen Schleimhäuten bewirkt die Substanz Reizerscheinungen, die sich in Salivation, Diarrhöe,

1) H. Auvermann, Zur Kenntnis der Wirkungen des Imidazols, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 84, 155 (1918).

2) R. Meißner, Über Paraphenylendiamin, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 84, 181 (1918). — Matsumoto, Über die Giftwirkung des Paraphenylendiamins, Inaug.-Diss., Würzburg (1901).

3) Diesen Effekt hat auch Pyridin und Piperidin.

Tenesmus und erschwerter Respiration äußern.<sup>1</sup> Ebenso wird die äußere Haut gereizt. Nach Dosen von 0,05 g auf das Kilo Kaninchen peroral tritt der Tod erst nach 24 Stunden ein. Hunde gehen nach 0,1 g auf das Körperkilo intravenös beigebracht unter Erbrechen, Salivation, Diarrhée und Koma nach zwei bis drei Stunden zugrunde. Die bei ihnen hervorgerufenen Symptome sind Erregung, gesteigerte Reflexerregbarkeit und Krämpfe, denen Lähmung und Koma folgt. Beim Menschen beobachtet man die gleichen Symptome und als örtliche Erscheinung starken Schnupfen, Niesen, Husten, Speichelfluß, Übelkeit, Erbrechen, Durchfall und Abgang von blutigem Harn.

Am Blut bewirkt p-Phenylendiamin Braunfärbung. In vitro ist Methämoglobinbildung nachgewiesen worden.<sup>1</sup>

Die Reizwirkungen des p-Phenylendiamins sollen nicht von diesem selbst herrühren<sup>2</sup>, sondern von dem durch Oxydation im Organismus daraus entstehenden äußerst heftig reizenden p-Chinondiimin.



Einen gleichen Effekt hat auch Chinonimid



wenigstens ist an ihm ein Reizeffekt auf die Darmschleimhaut erkannt worden, demzufolge es gleich den Chinonen abführend wirkt.<sup>3</sup>

Die Reizwirkung des o-Phenylendiamins dürfte auf gleiche Weise zu erklären sein, d. h. durch Bildung von o-Chinondiimin.

Das von den drei Isomeren am wenigsten wirksame m-Phenylendiamin verursacht Erbrechen, Husten, Niesen und in größeren Dosen

1) R. Dubois und L. Vignon, Sur l'action physiologique de la para- et de la metaphénylènediamine, *Compt. rend. de l'Acad. des Sciences* **107**, 533 (1888). — Dieselben, Etudes préliminaires de l'action physiologique de la para- et de la métaphénylènediamine, *Arch. de Physiol. norm. et pathol.*, 4. sér., **1**, 255 (1888). — A. Babel, l. c. s. S. 301, Anm. 1. — Kobert, *Fortschr. d. Med.* (1890), 282.

2) E. Erdmann und E. Vahlen, Über die Wirkungen des Paraphenylendiamins und Chinondiimins, *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.* **53**, 401 (1905).

3) Siehe bei Chinonen.

Krämpfe, Koma und Tod.<sup>1</sup> Beim Kaninchen bewirkt es Hydrothorax und Hydroperitoneum.<sup>2</sup> Die Reizwirkung auf die Darmschleimhaut ist geringer als für das o-Derivat. Das rührt daher, daß das Produkt kein Diimin liefern kann.

m-Phenylendiamin ist als antidiarrhoisches Mittel, vielleicht infolge leichter Desinfektionskraft unter dem Namen Lentin empfohlen worden.<sup>3</sup> Doch hat es wegen seiner giftigen Eigenschaften begreiflicherweise keinen Anklang gefunden.

p-Phenylendiamin wird als Haarfärbemittel, namentlich in der Pelzindustrie gebraucht. Bei den damit beschäftigten Arbeitern ruft es Asthma und Reizung der Luftwege hervor.

Durch Alkylierung einer Aminogruppe wird die Toxizität erheblich gesteigert.<sup>4</sup> Das steht im Einklang mit den Erfahrungen bei den aliphatischen Aminen.

Dimethyl-p-phenylendiamin,  $C_6H_4 \begin{smallmatrix} NH_2 \\ \diagdown \\ N(CH_3)_2 \end{smallmatrix} \begin{smallmatrix} (1) \\ (4) \end{smallmatrix}$ , ist giftiger als die alkylfreie Verbindung. Durch Erhöhung des Molekulargewichtes des Alkyls nimmt die Steigerung noch weiter zu. Das ist wenigstens der Fall bis zur Diäthylverbindung.

Diäthyl-p-phenylendiamin,  $C_6H_4 \begin{smallmatrix} NH_2 \\ \diagdown \\ N(C_2H_5)_2 \end{smallmatrix} \begin{smallmatrix} (1) \\ (4) \end{smallmatrix}$ , ist giftiger als die Dimethylbase. Auch dies stimmt überein mit den sonstigen Erfahrungen bei der Alkylierung von Aminen.

Beide Substanzen wirken schon bei der Resorption durch die äußere Haut (bei Kaninchen) giftig und können so zum Tode führen. Die Dämpfe der Dimethylverbindung sind giftig. Örtlich wirken beide Substanzen in freier Form reizend auf die äußere Haut und bewirken Dermatitis mit Oedem beim Kaninchen und Hund und solche mit Blasenbildung beim Menschen. In Salzform sind sie ohne Reizeffekt. Die nicht-alkylierten Phenylendiamine reizen nur bei wiederholter Einwirkung die äußere Haut.

Durch den Eintritt einer Hydroxylgruppe in das Phenylendiaminmolekül entsteht das Diaminophenol oder Amidol, dessen Toxizität im Vergleich zur nichthydroxylierten Verbindung wesentlich erhöht ist. In seiner Wirkungskraft nähert es sich dem Hydroxylamin, resp. den Aminophenolen. Festgestellt ist das für das p-Oxy-o-phenylendiamin<sup>5</sup>

1) R. Dubois und L. Vignon, l. c. s. S. 343, Anm. 1.

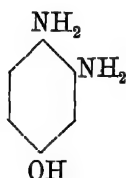
2) P. J. Hanzlik, The pharmacology of some phenylenediamines, The Journ. of Industrial Hygiene 4, 386 (1923). — O. S. Gibbs, The Edema of Paraphenylenediamin, Journ. of Pharm. and Exp. Therap. 20, 221 (1922).

3) B. Boye, Metaphenylendiamin als Antidiarrhoikum, Zentralbl. f. inn. Med. 26, 113 (1905).

4) Hanzlik, l. c. s. Anm. 2.

5) A. Babel, l. c. s. S. 301, Anm. 1.





Das höhere Homologen des Phenylendiamins, das Toluylendiamin,  $\text{C}_6\text{H}_3\begin{smallmatrix} \text{CH}_3 \\ \diagup \text{NH}_2 \\ \diagdown \text{NH}_2 \end{smallmatrix}$ , von dem die  $\text{CH}_3:\text{NH}_2:\text{NH}_2 = 1:2:4$ -Verbindung untersucht ist, wirkt dem Phenylendiamin gleich. In seiner Wirkungsintensität kommt es ungefähr dem *m*-Phenylendiamin gleich, doch sind keine genaueren Vergleiche angestellt worden. Beim Frosch bewirkt es zentrale Lähmung, Abschwächung und allmählich Aufhebung der Reflexe und danach Atmungs- und Herzstillstand. In Gaben von 0,4 bis 0,5 g pro Kilo peroral verabreicht verursacht es beim Hund Speichelfluß, Sekretion der Nasenschleimhaut, Niesen, Cyanose, anfangs gesteigerte, später verlangsamte Herz- und Atemtätigkeit, Herabsetzung der Körpertemperatur, zuweilen Erbrechen, Abnahme der Reflexerregbarkeit nach vorübergehender anfänglicher Erhöhung, und Tod durch Atmungslähmung nach 4 bis 6 Stunden. Eine ausgesprochene Wirkung hat es auf das Blut, es schädigt die roten Blutkörperchen und bringt sie zum Absterben. Dadurch bewirkt es Übergang des Blutfarbstoffes in das Blutplasma und Auftreten von Gelbsucht und Hämoglobinurie.<sup>1</sup> Bei Hunden genügen 0,04 g auf das Körperkilo in täglichen Dosen, um nach einigen Tagen Ikterus auszulösen.

Die hämolytische Wirkung ist nicht dem Toluylendiamin als solchem eigen, denn *in vitro* ist es unwirksam. Es entsteht im Organismus aus ihm eine Substanz, der die deletäre Eigenschaft zukommt.<sup>2</sup>

Toluylendiamin macht örtlich keinerlei Störungen.

Die geringste tödliche Dosis ist für den Hund bei subkutaner Applikation 0,2 bis 0,3 g pro Kilo.<sup>3</sup>

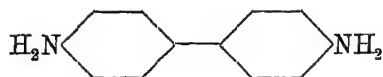
Xylylendiamin,  $\text{C}_6\text{H}_2\begin{smallmatrix} (\text{CH}_3)_2 \\ \diagup (\text{NH}_2)_2 \end{smallmatrix}$ , und Mesitylendiamin,  $\text{C}_6\text{H}_3\begin{smallmatrix} (\text{CH}_3)_3 \\ \diagup (\text{NH}_2)_2 \end{smallmatrix}$ , sind physiologisch nicht geprüft.

1) E. Stadelmann, Das Toluylendiamin und seine Wirkung auf den Tierkörper, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 14, 231 u. 422 (1881). — Derselbe, Weitere Beiträge zur Lehre vom Ikterus, ebenda 16, 118 (1883). — Derselbe, Die chronische Vergiftung mit Toluylendiamin, ebenda 23, 427 (1887).

2) G. Joannovics und E. P. Pick, Beitrag zur Kenntnis der Toluylendiaminvergiftung, Zeitschr. f. exp. Path. u. Pharm. 7, 185 (1910).

3) Gibbs und Reichert, l. c. S. 123, Anm. 3.

Das durch Verkettung zweier Moleküle Anilin entstehende Benzidin, 4-, 4-Diaminodiphenyl



ist weniger giftig als Phenylendiamin. Es bewirkt beim Hund<sup>1</sup> in Dosen von 0,25 g auf das Körperkilo subkutan beigebracht Übelkeit, Erbrechen, motorische Unruhe, Zwangsbewegungen des Kopfes, klonische und tonische Krämpfe der Extremitäten, schließlich Erschlaffung und Tod nach zwölf Stunden. Kaninchen sind weniger empfänglich, gehen aber schließlich nach einigen Tagen unter den gleichen, wenn auch gemilderten Erscheinungen zugrunde. Beim Frosch wirkt Benzidin zentral lähmend.

Benzidin stellt außerdem ein Blutgift dar. Es erzeugt beim Kaninchen anatomische Degenerationserscheinungen an den roten Blutkörperchen und richtet sie zugrunde, ohne jedoch Hämolyse herbeizuführen. Die Blutkörperchen zeigen die Eigenschaft, daß sie gegen hämolytische Agentien, z. B. Saponin, Solanin, destilliertes Wasser, viel widerstandsfähiger sind, den Farbstoff gleichsam festgebunden enthalten. Eine nähere Vorstellung über den Vorgang ist noch nicht möglich. Mit dieser Blutveränderung hängt leichter Ikterus zusammen, der bei den Tieren meist, wenn auch nicht immer, beobachtet wird, außerdem Hämaturie. Methämoglobinbildung ist im lebenden Tier nur in geringem Umfang zu beobachten, wohl aber bewirkt die Substanz solche im Reagensglas.

Beim Hund läßt sich die geschilderte Veränderung der roten Blutkörperchen nicht nachweisen.

Zu bemerken ist, daß sich im Kaninchenharn nach Benzidinverabreichung ein roter und ein schwarzer, bisher nicht identifizierter Farbstoff finden.

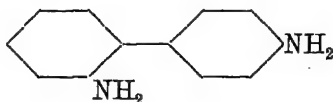
Der Zerfall roter Blutkörperchen zieht, wie das bei solchen Giften stets der Fall ist, Anämie nach sich, ebenso Milzvergrößerung.

Als weiteres Symptom der Benzidinvergiftung ist Eiweißausscheidung im Urin zu nennen, ferner Zuckerausscheidung. Letztere geschieht, wie es scheint, ohne Zunahme des Blutzuckergehaltes, wonach also die Benzidinglukosurie zu der Phloridzinglukosurie in Analogie zu bringen wäre.

Wird in das Benzidinmolekül Schwefelsäure eingeführt, so verliert die Substanz ihre Wirksamkeit, wie das bei Angliederung des Schwefelsäurerestes meist der Fall ist. Benzidindisulfosaures Natrium,  $(C_6H_5 \cdot NH_2)_2(SO_2Na)_2$ , ist bei intravenöser Applikation beim Kaninchen völlig wirkungslos.

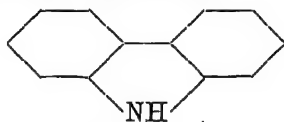
1) O. Adler, Die Wirkung und das Schicksal des Benzidins im Tierkörper, Arch. f. exp. Path. u. Pharm 58, 167 (1908).

## Diphenylin (2-, 4-Diaminodiphenyl)



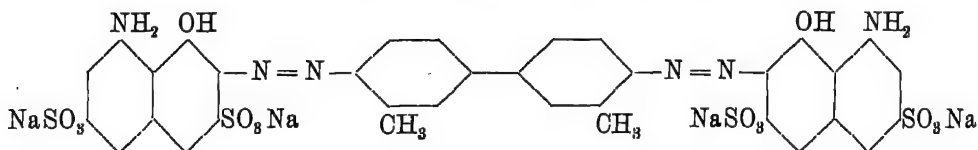
scheint nicht viel anders als Benzidin zu wirken. Doch ist bisher nur ein orientierender Versuch damit angestellt worden.

Karbazol, das Imid des Diphenyls,

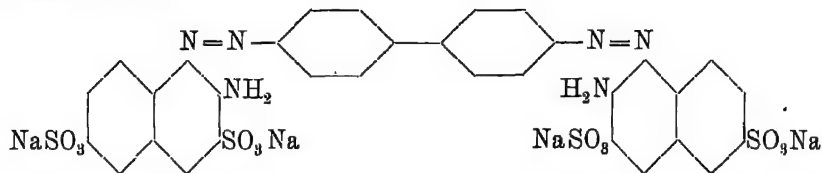


ist physiologisch nicht geprüft. Da der Stickstoff in Diorthstellung steht, erscheint es als Pyrrolderivat, mit dem es in chemischer Beziehung Analogie hat. Es steht zu erwarten, daß es sich auch physiologisch ihm anlehnt.

Zu erwähnen ist, daß Benzidin den Kern vieler synthetisch gewonnener Farbstoffe darstellt, und daß eine Anzahl dieser Benzidinfarbstoffe eine abtötende Wirkung auf Trypanosomen haben und sich dadurch bei der Behandlung der Trypanosomenkrankheit praktische Bedeutung erworben haben.<sup>1</sup> Unter diesen seien genannt das Trypanblau

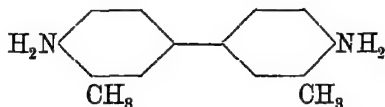


und das Trypanrot



Trypanrot wirkt nicht direkt trypanizid, sondern erst nach einer von ihm im Organismus erlittenen, noch unbekannten Umwandlung.

Das nächste Homologe des Benzidins, das Tolidin, (4-, 4'-Diamino-3-, 3'-dimethyldiphenyl)



1) P. Ehrlich und K. Shiga, Farbentherapeutische Versuche bei Trypanosomen-erkrankung, Berl. klin. Wochenschr. (1904), 329 u. 362. — M. Nicolle u. F. Mesnil, Traitement des trypanosomiasés par les couleurs de benzidine, Annal. de l'Institut Pasteur (1906).

ist nicht näher untersucht. Festgestellt ist nur, daß es sehr starke Eiweißausscheidung im Harn hervorruft.

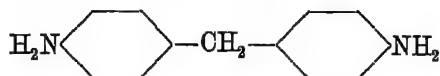
Dianisidin, das Dimethoxylbenzidin,



wirkt beim Hund in größeren Dosen als salzsaures Salz innerlich verabreicht tödlich unter Krämpfen. Beim Kaninchen bewirkt es Eiweißausscheidung im Harn. Beim Frosch ruft es zentrale Lähmung hervor.

Auf die menschliche Nasenschleimhaut übt das salzsaure Salz eine starke Reizwirkung aus. Selbst sehr geringe Mengen der pulverisierten Substanz in der Luft verstäubt rufen krampfhaftes Niesen hervor, das sich bis zur Unerträglichkeit steigern kann. Es können danach einige Tage anhaltende Katarrhe der Nase und oberen Respirationswege auftreten. Salzsaures Benzidin hat diese Wirkung nur andeutungsweise, salzsaures Tolidin schon stärker.

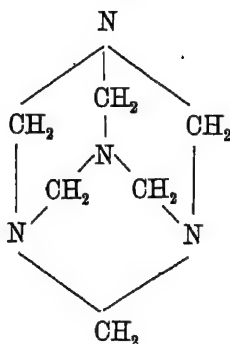
4-, 4'-Diaminodiphenylmethan,



wirkt dem Benzidin ähnlich, wenn auch schwächer. Es erzeugt Erbrechen und Aufregungszustände. Gibt man es in kleineren Dosen, so daß das Tier einige Tage am Leben bleibt, so beobachtet man Ikterus und Albuminurie.

#### d) Tetramine

Das Hexamethylentetramin, dessen Konstitution man sich nach folgendem Formelbild vorstellen kann,



zeigt bei innerlichem Gebrauch antiseptische Eigenschaften und wird wegen seiner Ungiftigkeit für den höheren Organismus innerlich als Harn-desinficiens bei Erkrankungen der Harnwege angewandt. Seine Wirkung beruht auf der Abspaltung in den tieferen Harnwegen von Methylengruppen in Gestalt von Formaldehyd. Diese Abspaltung erfolgt nur bei saurer

Reaktion des Mediums.<sup>1</sup> Das Präparat ist unter der Bezeichnung Urotropin (Syn.: Formin, Aminoform, Cystamin usw.) in den Arzneischatz eingeführt worden.<sup>2</sup>

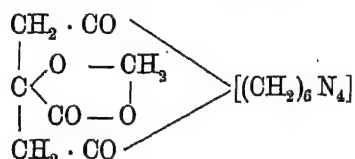
Dosis: 0,5 bis 1 g 4 bis 6 mal täglich. Es ist eine einsäuerige Base, die in Wasser leicht löslich ist.

Ungiftig ist das Präparat jedoch keineswegs. Kaninchen, welche während 14 Tagen täglich 1 g auf das Körperkilo erhalten, gehen unter stärkster Abmagerung (bis zu 35 % ihres Anfangsgewichtes) und diarrhoischen Erscheinungen zugrunde.<sup>8</sup>

Dem Hexamethylentetramin sind diuretische Eigenschaften zugeschrieben worden.<sup>4</sup> Nach neueren Untersuchungen ist dies jedoch nicht der Fall.<sup>5</sup>

Leichter als Urotropin spaltet sein anhydromethylencitronensaures Salz Formaldehyd ab. Es enthält Formaldehyd noch in Form einer an die Citronensäure gekuppelten Methylengruppe, die es im Organismus und zwar im Gegensatz zum Hexamethylentetramin schon in den Geweben abgibt.<sup>8</sup>

Anhydromethylencitronensaures Hexamethylentetramin.



ist als Helmitol<sup>6</sup> (Neu Urotropin) in den Handel gekommen.

Es hat einen angenehm säuerlichen Geschmack und hat in physikalischer Beziehung den Vorzug vor dem Urotropin, daß es leichter in Wasser löslich ist als dieses. Seine Wirksamkeit übertrifft die des Urotropin. Dosis: 1 g 3 bis 4 mal täglich.

Als ein weiteres Präparat ist das dilithiooitronensaure Hexamethylentetramin zu nennen, das als Uresin zur Verwendung empfohlen wurde. Die Gegenwart des Lithiums soll die Wasserlöslichkeit vermehren. Fernere Urotropinverbindungen, die zum Gebrauch empfohlen wurden, sind das methylenhippursäure Urotropin (Hippol) (Dosis: 0,5 bis 1 g 4 bis 6 mal täglich), das kampfersäure Urotropin (Amphotropin)<sup>7</sup>, das metatarsäure Urotropin (Borevertin), das salizylsäure Urotropin (Saliformin) u. a. m.<sup>8</sup>

- 1) P. Hanzlik and R. Collins, Hexamethylenamin: the liberation of formaldehyd and the antiseptic efficiency under different chemical and biological conditions, Arch. of internat. Med. 12, 578 (1913).
- 2) A. Nicolaier, l. c. s. S. 87, Anm. 1.
- 3) O. Loeb, l. c. s. S. 85, Anm. 2.
- 4) A. Nicolaier, Über die therapeutische Verwendung des Urotropin (Hexamethylentetramin), Deutsch. med. Wochenschr. (1895), 541 u. A.
- 5) H. Ruh and P. Hanzlik, Hexamethylenamin as a diuretic, Journ. of the Amer. Med. Assoc. (1922), 1980.
- 6) S. Goldschmidt, Das Helmitol, ein neues Harndesinficiens, Therap. Monatsh. (1903), 36.
- 7) A. Jordan, The action of urinary antiseptics, Biochem. Journ. 5, 274 (1910).
- 8) H. Boruttau, Über Vergleichung der Wirksamkeit von Verbindungen des Hexamethylentetramins, Zeitschr. f. exp. Path. u. Therap. 16, 484 (1914).

Erwähnt soll noch werden, daß Hexamethylentetramin die Lösungsfähigkeit des Blutserums für Harnsäure und harnsaures Natrium erhöht.<sup>1</sup>

Das Brommethylat des Hexamethylentetramin,  $(\text{CH}_2)_6\text{N}_4 \cdot \text{CH}_3\text{Br}$ , ist unter der Marke Bromalin als Sedativum und bei Epilepsie empfohlen worden. Es spaltet im Organismus leicht Brom ab. Es hat jedoch vor dem Bromkalium keine Vorzüge, im Gegenteil es wirkt schwächer und hat dazu unerwünschte Nebenwirkungen.

### e) Zyklalalkylamine

Unter dieser Bezeichnung ist eine Gruppe von Substanzen vom Typus des Benzylamins,  $\text{C}_6\text{H}_5 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{NH}_2$ , zu verstehen, d. h. von Verbindungen, die aus einem aliphatischen Rest bestehen, der einerseits mit einer Aminogruppe, andererseits mit einem zyklischen Kern verbunden ist. Benzylamin ist als ein durch einen Benzolring substituiertes Methylamin aufzufassen. Ihrer chemischen Konstitution entsprechend haben diese Verbindungen die pharmakodynamischen Eigenschaften der aliphatischen Amine. Dieselben sind jedoch weit stärker ausgeprägt. Während Methylamin in Dosen von selbst 3,5 g (als Chlorid) auf das Körperkilo vom Kaninchen symptomlos ertragen wird, wirkt Benzylamin in solchen von 0,25 g pro Kilo tödlich. Zu bemerken ist, daß Benzylamin auch das Anilin an Giftigkeit übertrifft. Dieses tötet erst in Gaben von 0,5 g pro Körperkilo, ist also halb so giftig als jenes. Damit ist gesagt, daß die Ammoniakwirkung, wenn der Ammoniakrest direkt mit einem aromatischen Rest verbunden ist, stärker herabgesetzt wird, als wenn dies durch Vermittlung eines aliphatischen Radikals geschieht. Bemerkt mag auch werden, daß Benzylamin wirksamer ist als ein gleichviel Kohlenstoffatom enthaltendes reinaliphatisches Amin. Es wirkt also der Ringschluß fördernd auf die Wirksamkeit, was mit anderen Beobachtungen übereinstimmt. Endlich mag darauf hingewiesen werden, daß Benzylamin im Gegensatz zum Anilin nicht antiseptisch wirkt. Für das Zustandekommen dieser Eigenschaft ist es also notwendig, daß die  $\text{NH}_2$ -Gruppe am Kern selbst haftet.

Die nach dem Typus



gebauten Verbindungen, wo R irgendeinen aliphatischen Radikal bedeutet, verursachen in Dosen von 0,03 bis 0,1 g pro Kilo Körpergewicht, subkutan beigebracht, bei Warmblütern (Hunden, Katzen, Meerschweinchen, Kaninchen) Aufregungszustände, motorische Unruhe, klonische Krämpfe, Zittern, Zwangsbewegungen, Defäkation, Erbrechen und starke

<sup>1</sup>) F. W. Tunnicliffe and O. Rosenheim, Piperidine as a uric acid solvent: a comparative study, *The Lancet* (1898), II. 198.

Beschleunigung der Atemfrequenz.<sup>1</sup> Weiterhin rufen sie eine Reihe von Symptomen hervor, die auf eine Reizung des sympathischen Nervensystems bzw. der Endigungen der sympathischen Nerven<sup>2</sup> in den Organen hindeuten.<sup>3</sup>

Das sympathische Nervensystem versorgt einen großen Teil der glatten Muskulatur der Eingeweideorgane, des Akkomodations- und Belichtungsapparates des Auges, die glatten Muskelbestandteile der Augenlider und der Augenhöhle, die Muskelhülle der Arterienwände, verschiedene Drüsen und zum Teil das Herz.

Als Symptome der Sympathikusreizung sind zu nennen Erhöhung des arteriellen Blutdruckes (durch Kontraktion der peripheren Arterien), Erweiterung der Pupillen (Mydriasis), Zurückziehen der Membrana nictitans, Erweiterung der Lidspalte, Hervortreten des Augapfels, Erschlaffung der Harnblase, Herabsetzung des Tonus und des Rhythmus der Muskelwand des Säugetierdünndarmes, Kontraktion des isolierten Kaninchenuterus, Relaxation des virginellen bzw. nicht trächtigen Katzenuterus, Kontraktion desselben während der Trächtigkeit, Salivation, Tränenfluß usw. Eine Reihe weiterer Eigenschaften soll später besprochen werden. Es mag bemerkt werden, daß unter diesen Erscheinungen ein Teil sich als direkte Erregungen kennzeichnen, z. B. Kontraktion von glatten Muskelfasern, Drüsensekretion. Man spricht von motorischen Effekten. Andere geben sich kund als bedingt durch eine Behinderung einer Muskeltätigkeit, z. B. Erschlaffung der Blasen- oder Darmwand. Hier spricht man von inhibitorischen Effekten. Die direkte Reizung des Sympathikus, z. B. mit dem faradischen Strom, ruft die beiden gleichen Arten von Effekten hervor. Es sei ausdrücklich betont, daß die quergestreifte Skelettmuskulatur, die nicht unter der Herrschaft des Sympathikus steht, unberührt bleibt. Der quergestreifte, sowohl physiologisch wie anatomisch von der Skelettmuskulatur sich unterscheidende Herzmuskel wird zum Teil sympathisch innerviert und steht dementsprechend unter der Beeinflussung der hier zu behandelnden Substanzen. Sie verstärken den Herzschlag und vermehren seine Frequenz.

Eine weitere Eigenschaft der in Frage stehenden Verbindungen besteht darin, daß sie Zucker in der Leber zu mobilisieren und eine Erhöhung des Blutzuckergehalts und Zuckerausscheidung im Harn hervorzurufen vermögen. Diese Eigenschaft ist für die einfacheren Ver-

---

1) G. Bry, Über die respirationserregende Wirkung von Phenyläthylaminderivaten, Zeitschr. f. exp. Path. u. Therap. **16**, 186 (1914).

2) Der Angriffspunkt scheint auch zum Teil zentral, d. h. in den sympathischen Ganglienzellen zu liegen; G. Bähr und E. P. Pick, Über den Angriffspunkt der Blutdruckwirkung der Phenolbasen, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. **80**, 161 (1917).

3) G. Barger and H. Dale, Chemical structure and sympathomimetic action of amines, Journ. of Physiol. **41**, 19 (1910).

bindungen bisher nicht, sondern nur für die komplizierten Derivate nachgewiesen worden. Zu bemerken ist, daß diese Substanzen letztere Eigenschaft sowohl im unversehrten Organismus, wie auch gegenüber der isolierten, überlebenden Leber entfalten.

Im folgenden sollen als charakteristische Merkmale speziell die motorischen (sympathomimetischen) Eigenschaften berücksichtigt werden.

Es mag in Erinnerung gebracht werden, daß, wie wir gesehen haben (Kap. III, Abschnitt a), auch die aliphatischen Amine sie besitzen, jedoch in nur sehr geringem Ausmaß. Deutlich treten sie erst beim 4-kohlenstoffhaltigen Butylamin auf. Auch bei den einfachen Zyklylalkylaminen sind sie nur wenig ausgeprägt. Wohl werden sie aber durch geeignete Substitution im Kern und in der Seitenkette enorm gesteigert.

Benzylamin (Phenylmethylamin),  $C_6H_5 \cdot CH_2 \cdot NH_2$ , wirkt nur spurenhaf sympathomimetisch. Nicht viel wirksamer ist  $\alpha$ -Phenyl-

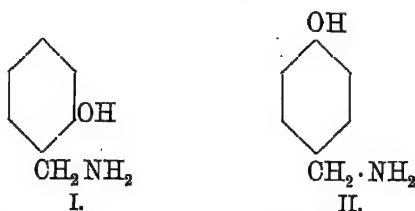
äthylamin,  $C_6H_5 \cdot CH \cdot NH_2$ . In stärkerem Maße als beide wie auch nebenbei gesagt als die aliphatischen Verbindungen wirkt  $\beta$ -Phenyläthylamin,  $C_6H_5 \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot NH_2$ .

Weitere Verlängerung der Seitenkette verstärkt die Wirkungskraft nicht mehr.  $\gamma$ -Phenylpropylamin,  $C_6H_5 \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot NH_2$ , steht der Äthylverbindung nach.

Die Umwandlung der dem Benzolring benachbarten Methylengruppe des  $\beta$ -Phenyläthylamins in eine Carbonylgruppe erhöht die Wirksamkeit.

Aminoacetophenon,  $C_6H_5 \cdot CO \cdot CH_2 \cdot NH_2$ , wirkt stärker als Phenyläthylamin.<sup>1</sup>

Eine namhafte Verstärkung hat die Einführung einer Hydroxylgruppe in den Benzolring. o- und noch mehr p-Oxyphenylmethylamine (I, II)



haben eine ausgesprochene blutdrucksteigernde Wirkung. Ja schon Aminophenol, und zwar das p-Aminophenol zeigt eine leichte Wirkung nach dieser Richtung.<sup>2</sup> Deutlich kommt der Effekt der Hydroxylgruppe

1) P. Andrea, Ricerche farmacologiche sugli aminocetoni, Arch. internat. de Pharmacodyn. 14, 75 (1905).

2) C. Harold, M. Nierenstein und H. Roaf, The influence of the presence and position of the various radicles of adrenaline on its physiological activity, Journ. of Physiol. 41, 308 (1911).



beim Phenyläthylamin zum Ausdruck.  $\beta$ -p-Oxyphenyläthylamin (Tyramin),  $\text{C}_6\text{H}_4\text{<}\begin{smallmatrix} \text{OH} \\ \text{CH}_2 \end{smallmatrix} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{NH}_2$   $\begin{smallmatrix} (1) \\ (4) \end{smallmatrix}$ , übertrifft dynamisch das  $\beta$ -Phenyläthylamin beträchtlich. Seine Wirkung auf den Blutdruck, die Pupille, den Uterus, den Froschmagen, die Darmwand<sup>1</sup>, die Bronchialmuskulatur<sup>2</sup>, die Speicheldrüsen usw. ist stärker.<sup>3</sup> Beim Hund bewirkt es in Dosen von 0,06 g auf das Körperkilo Sträuben der Pelzhaare. Die geringste tödliche Dosis beträgt 0,25 bis 0,3 g auf das Kilo Kaninchen.<sup>4</sup> Der Tod erfolgt unter allgemeinen Krämpfen.

Diese Verbindung kommt im Mutterkornextrakt vor und stellt einen der Träger seiner blutdrucksteigernden Eigenschaften dar.<sup>5</sup>

Wie die Paraoxy- verhält sich die Metaoxyverbindung.  $\beta$ -m-Oxyphenyläthylamin,  $\text{C}_6\text{H}_4\text{<}\begin{smallmatrix} \text{OH} \\ \text{CH}_2 \end{smallmatrix} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{NH}_2$   $\begin{smallmatrix} (1) \\ (3) \end{smallmatrix}$ , kommt in seiner Wirkungsintensität der Paraoxyverbindung gleich. Wogegen die Orthooxyverbindung den beiden anderen nachsteht.  $\beta$ -o-Oxyphenyläthylamin,  $\text{C}_6\text{H}_4\text{<}\begin{smallmatrix} \text{OH} \\ \text{CH}_2 \end{smallmatrix} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{NH}_2$   $\begin{smallmatrix} (1) \\ (2) \end{smallmatrix}$ , wirkt nicht stärker als die hydroxylfreie Verbindung. Eine verstärkende Wirkung hat also das Hydroxyl nur in Meta- oder Para-, nicht aber in Orthostellung. Nach dem weiter oben angegebenen Verhalten des Oxyphenylmethylamins scheint jedoch das nicht allgemein der Fall zu sein, sondern nur für die Äthylverbindung zu gelten.

1) Nach K. Hilz, [Vergleichende experimentelle Untersuchungen über die Einwirkung von p-Oxyphenyläthylamin (Tyramin) und Suprarenin auf den überlebenden Darm und Uterus verschiedener Säugetiere, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. **94**, 129 (1922)] wirkt Tyramin auf den Darm bei der einen Tierart (Meerschweinchen) erregend, bei der anderen (Katze) erschlaffend, bei wieder anderen (Kaninchen) bald erregend, bald erschlaffend. Dieses Verhalten dürfte nichts dem Tyramin Eigentümliches sein, sondern auch anderen Zyklylalkylaminen zukommen und von den Innervationsverhältnissen herühren, indem das Verhältnis zwischen sympathischem und parasympathischem System nicht überall dasselbe ist. Auf den Uterus wirkt es stets erregend.

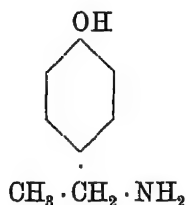
2) G. Baehr und E. P. Pick, Pharmakologische Studien an der Bronchialmuskulatur der überlebenden Meerschweinchenlunge, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. **74**, 4 (1913).

3) Barger und Walpole, l. c. s. S. 282, Anm. 4. — H. Dale und W. Dixon, l. c. s. S. 282, Anm. 4. — A. Ewins und P. Laidlaw, The fate of Parahydroxyphenyläthylamine in the organisme, ebenda **41**, 78 (1910). — J. Burmann, Rev. suisse de Méd. (1912), 15. Juni und 9. Nov. — A. Bickel und M. Pawlow, Untersuchungen zur pharmakologischen Wirkung des p-Oxyphenyläthylamins; Biochem. Zeitschr. **47**, 435 (1912). — Guggenheim, Zür Kenntnis der Wirkung des p-Oxyphenyläthylamins, Therap. Monatsh. (1912), 795.

4) A. Mayor et B. Wicki, Un principe de l'ergot de saigle, la para-oxyphényl-éthylamine, Rev. méd. de la Suisse rom. **33**, 661 (1913).

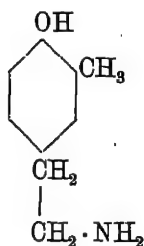
5) G. Barger und H. Dale, Über Mutterkorn, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. **61**, 113 (1909).

Das in Parastellung hydroxylierte  $\alpha$ -Phenyläthylamin, das Iso-p-oxyphenyläthylamin,



ist, wie die analoge hydroxylfreie Verbindung, nur sehr schwach wirksam. Hier hat der Eintritt eines Hydroxyls in Parastellung nicht verstärkend gewirkt.

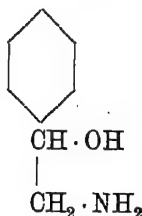
Die Einführung einer Methylgruppe in das Ringsystem des  $\beta$ -p-Oxyphenyläthylamins in Metastellung zur Seitenkette setzt die dynamische Kraft des letzteren herab. m-Methyl- $\beta$ -p-oxyphenyläthylamin ( $\beta$ -o-Kresyläthylamin)



ist weniger wirksam als p-Oxyphenyläthylamin.

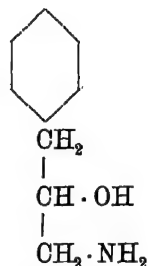
Durch Einführung einer zweiten Methylgruppe in o-Stellung ist anzunehmen, daß die Wirksamkeit noch weiter abnimmt.

Durch Angliederung einer Hydroxylgruppe an das  $\beta$ -Kohlenstoffatom der Seitenkette unter Überführung der Methylengruppe in eine sekundäre Alkoholgruppe läßt sich die Wirksamkeit nicht wesentlich steigern. Phenyläthanolamin



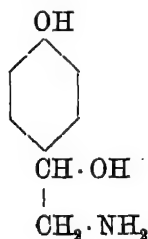
übertrifft nicht in namhafter Weise das  $\beta$ -Phenyläthylamin.

## Wie sich Phenylpropanolamin



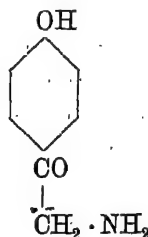
verhält, ist nicht untersucht.

In der im Kern hydroxylierten Verbindung hat die Überführung in einen sekundären Alkohol sogar einen nachteiligen Einfluß, indem die Wirksamkeit dadurch abnimmt. p-Oxyphenyläthanolamin



steht hinter dem p-Oxyphenyläthylamin zurück. Es steigert weniger den Blutdruck, wenngleich der Effekt rascher eintritt. Letzteres mag mit seiner leichten Oxydierbarkeit im Vergleich zur Äthylbase zusammenhängen.

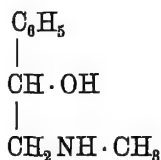
Die Umwandlung der sekundären Alkoholgruppe in eine Ketogruppe setzt die Wirksamkeit noch weiter herab. p-Oxyphenylaminoketon



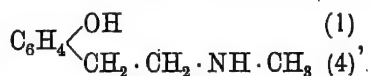
ist weniger wirksam als p-Oxyphenyläthanolamin und weit weniger (ca.  $\frac{1}{10}$ , gemessen an der blutdrucksteigernden Kraft), als p-Oxyphenyläthylamin.

Durch Alkylierung der Aminogruppe wird die Wirksamkeit der erwähnten Verbindungen nicht gesteigert.  $\beta$ -Phenyläthyl-N-methylamin,  $\text{C}_6\text{H}_5 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \text{NH} \cdot \text{CH}_3$ , ist nicht wirksamer als die nicht N-

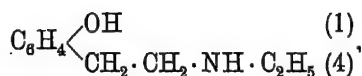
methylierte Base. Das gleiche gilt für das eine sekundäre Alkoholgruppe besitzende, am Stickstoff methylierte Produkt, Phenyläthanol-N-methylamin



Es ist nicht wirksamer als die nichtmethylierte Substanz. Auch die im Kern hydroxylierte Verbindung, das p-Oxyphenyläthyl-N-methylamin,

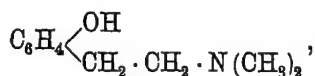


ist nicht wirksamer als die methyolfreie Substanz.<sup>1</sup> p-Oxyphenyläthyl-N-äthylamin,



steht sogar hinter der alkylfreien Base zurück. Dieses Verhalten der Alkylierung am Stickstoff steht im Gegensatz zu dem der übrigen aliphatischen Amine (bezüglich einer Erklärung siehe bei Cholin).

Durch zweifache Methylierung am Stickstoff wird die Wirksamkeit noch mehr vermindert. p-Oxyphenyläthyl-N-dimethylamin,

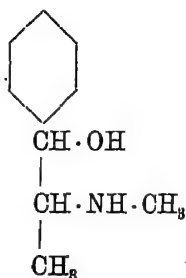


das in Gerstenkeimlingen vorkommende Hordenin, steht quantitativ der nichtmethylierten bzw. der einfach methylierten Verbindung bedeutend nach. Einzig der Atmung gegenüber hat es noch beträchtliche Wirksamkeit behalten. Es verursacht nach einer kurzen Phase der Beschleunigung eine mehr oder weniger lange Verlangsamung, der dann langsam und allmählich der normale Rhythmus folgt. In größeren Dosen verursacht es klonische und tonische Krämpfe, danach kortikale Lähmung und Atmungslähmung.<sup>2</sup> Die geringste tödliche Dosis beträgt auf intravenöse Zufuhr für den Hund und das Meerschweinchen 0,3 g pro Körperkilo, für das Kaninchen 0,25 g, bei subkutaner Beibringung, für das Meerschweinchen und den Hund 2 g pro Kilo.

1) Walpole, Trans. chem. Soc. 79, 941 (1910).

2) L. Camus, L'hordenine, son degré de toxicité, symptômes de l'intoxication, Compt. rend. de l'Ac. des sciences 142, 110 (1906). — Derselbe, Etude physiologique du sulfate d'hordenine, Arch. internat. de Pharmacodyn. 16, 43 (1906).

Das mit Hordenin isomere, aus *Ephedra vulgaris* dargestellte Ephedrin, für welches folgende Formel angenommen wird,

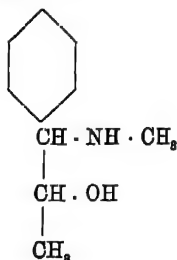


das also im Gegensatz zum Hordenin die Hydroxylgruppe nicht im Phenylkern, sondern in der Seitenkette trägt und das nur eine einfach methylierte Aminogruppe enthält, während die andere Methylgruppe an das  $\alpha$ -Kohlenstoffatom gebunden ist<sup>1</sup>, scheint bloß auf seinen Effekt auf die Pupille untersucht worden zu sein, wobei es sich tatsächlich als mydriatisch wirksam erwiesen hat. Die Mydriasis erfolgt aber nur auf lokale Applikation in den Augenbindehautsack hin, nicht auf innerliche Darreichung. Zu erwähnen ist auch, daß für Ephedrin nachgewiesen ist, daß es psychomotorisch wirkt, d. h. eine leichte Großhirnnarkose zu durchbrechen imstande ist. Dieser Effekt geschieht nicht durch eine direkte Einwirkung auf das Großhirn, sondern erfolgt subkortikal.<sup>2</sup>

Das Hydrochlorid des Ephedrins ist in Verbindung mit dem ähnlich wirkenden Homatropin unter der Bezeichnung Mydrin in den Handel gebracht und zum Gebrauch als Mydriatikum empfohlen worden.

Wie Ephedrin wirkt das mit ihm stereoisomere Pseudoephedrin mydriatisch<sup>3</sup>, das gleich jenem in der Natur (in *Ephedra vulgaris*) vorkommt.

1) Auch folgende Formel wird angenommen

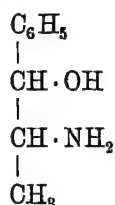


Doch dürfte erstere mit den physiologischen Eigenschaften besser im Einklang stehen.

2) S. Morita, Untersuchungen an großhirnlosen Kaninchen, III. Mitteilung, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 78, 218 (1915).

3) E. Schmidt und Bümmling, Arch. d. Pharm. 247, 141.

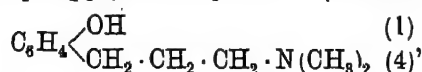
Das sonst dem Ephedrin ganz gleich gebaute, bloß an der Amino-  
gruppe nicht methylierte Produkt,



hat die gleichen Eigenschaften, wie jenes. Es ist unter dem Namen  
Mydriatin in den Handel gekommen.<sup>1</sup> Durch Benzoylierung der  
Hydroxylgruppe ist man zu lokal anästhetisch wirkenden Substanzen  
gelangt, auf die wir bei der Besprechung des Kokains näher eingehen  
werden.

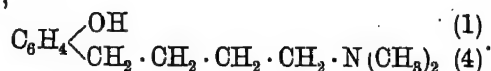
Im Gegensatz zum nichthydroxylierten Produkt läßt sich in der  
Hordeninreihe in Übereinstimmung mit dem sonstigen Verhalten ali-  
phatischer Amine durch Verlängerung der Seitenkette die physiologische  
Wirksamkeit steigern. Das ist festgestellt für die Gefäßwirkung und die  
allgemeine Toxizität. Auf den Blutdruck hat man eine herabsetzende  
wie eine erhöhende Wirkung beobachtet. Über die Bedeutung der Blut-  
druckerniedrigung haben wir uns schon geäußert (siehe bei aliphatischen  
Aminen).

p-Oxyphenylpropyldimethylamin (Homohordenin)<sup>2</sup>,



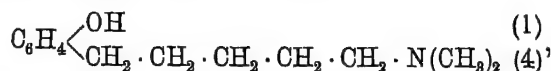
verursacht starke Blutdrucksenkung. Die tödliche Dosis beträgt für das  
Kaninchen 0,1 g gegen 0,25 g für Hordenin.

Noch stärkere Blutdrucksenkung bewirkt p-Oxyphenylbutyl-  
dimethylamin,



Die tödliche Dosis für das Kaninchen beträgt 0,01 g.

p-Oxyphenylamyl-dimethylamin,

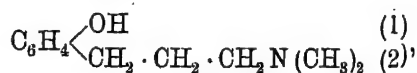


wirkt wie das vorhergehende. Seine tödliche Dosis für das Kaninchen  
ist 0,02 g.

1) S. Kubota, On the pharmacological action of Allocain S (a new local anes-  
thetic), Journ. of Pharmacol. and exper. Therap. 12, 361 (1919).

2) J. v. Braun und H. Deutsch, Synthesen in der fettaromatischen Reihe,  
Ber. d. deutsch. chem. Ges. 45, 2504 (1912). — J. v. Braun, Untersuchungen über  
Phenolbasen, ebenda 47, 492 (1914).

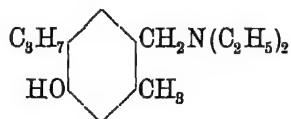
In Übereinstimmung mit dem weiter oben geschilderten hat o-Oxyphenylpropyldimethylamin,



nur geringe Blutdruckwirkung (Senkung). Es erinnert im übrigen an die einfachen aliphatischen Amine, insofern es in stärkerer Dosis die Reflexerregbarkeit bis zu Krämpfen erhöht.

Hier wären Verbindungen zu nennen, die außer einem Hydroxyl noch Alkylreste im Kern enthalten. Solche sind:

Thymolmethylendiäthylamin



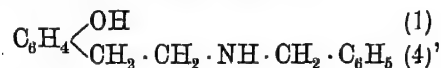
Thymolmethyldipropylamin.

Thymolmethyldibutylamin.

Thymolmethyliisobutylamin. Sie sind auf sympathomimetische Eigenschaften nicht untersucht.

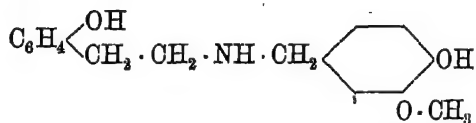
Im Gegensatz zur Anlagerung eines Alkyls an den Stickstoff läßt sich durch die eines Benzolringes die Wirksamkeit beträchtlich vermehren.

$\beta$ -p-Oxyphenyläthylbenzylamin,



ist wirksamer als  $\beta$ -p-Oxyphenyläthylamin, insbesondere ist seine Wirkung auf die Atmung weit intensiver. Es ruft enorme Atembeschleunigung hervor, außerdem maximale Mydriasis. Ebenso hat es hochgradige zentrale Wirkung. Es verursacht einen ungemein starken Bewegungsdrang. Im Gegensatz dazu ist die Gefäßwirkung relativ schwach. Sie besteht in Senkung.

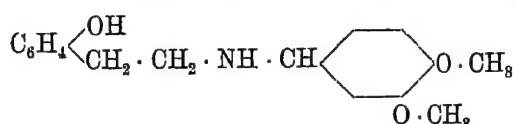
Noch mehr läßt sich die Wirksamkeit steigern, wenn der angegliederte Benzolring hydroxyliert ist. p-Oxyphenyl-3-methoxy-4-oxybenzylamin



wirkt außerordentlich stark auf die Atemtätigkeit, es steigert sie enorm. Die anderen Wirkungen treten dagegen mehr zurück. Ja auf den Blutdruck scheint es keinen Effekt zu haben. Der Methoxylgruppe kommt

an dem steigenden Einfluß keine Bedeutung zu, denn durch Verschließung der zweiten Hydroxylgruppe mit einem Methylrest sinkt die Wirksamkeit beträchtlich.

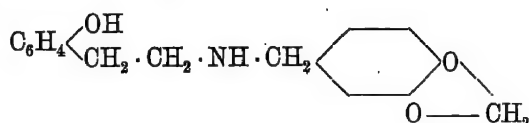
p-Oxyphenyläthyl-3-4-dimethoxybenzylamin



zeigt nur schwache Wirkung auf die Atmung, wie auf die anderen Funktionen. Auf den Blutdruck wirkt es erniedrigend, doch nennenswert erst nach großen Dosen und nur vorübergehend. Außerdem bewirkt es Zwangsbewegungen des Kopfes, tetanisch-klonische Krämpfe und Atmungsbeschleunigung. Dagegen scheint es keine Wirkung auf den Darm zu haben.

Noch weiter wird die Aktivität vermindert, wenn die beiden Methoxygruppen durch eine Methylendioxygruppe ersetzt wird.

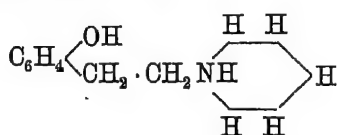
p-Oxyphenyläthyl-3-4-methylendioxybenzylamin



erzeugt nur unwesentliche Steigerung der Atemfrequenz. Der Blutdruck wird nur wenig modifiziert, nach sehr großen Dosen jedenfalls herabgesetzt. Auf den Darm wirkt es nur schwach lähmend.

Durch Eingliederung des Stickstoffs in ein Ringsystem wird die Wirksamkeit erhöht.

p-Oxyphenyläthylpiperidin



ist ein recht aktives Präparat. Es erregt zentral stark und wirkt stark beschleunigend auf die Respirationsfrequenz. Den Blutdruck erniedrigt es.

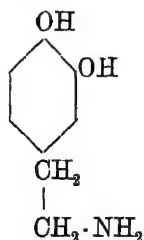
Die Einführung einer zweiten Hydroxylgruppe in den Benzolkern unter Bildung von Dioxypheylbasen erhöht die dynamische Kraft beträchtlich<sup>1</sup>, doch ist es hierzu notwendig, daß die beiden Hydroxyle einander benachbart und in Para-metastellung zur Seitenkette sind. Ein Beispiel soll weiter unten angeführt werden.

1) Dakin, Proc. Roy. Soc. 76, 491 (1905).



Weiterhin ist es notwendig, daß die beiden Hydroxyle frei sind. Dimethoxyphenylbasen sind unwirksam.<sup>1</sup>

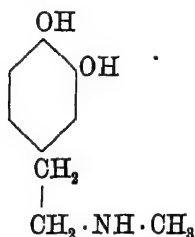
### 3-, 4-Dioxyphenyläthylamin



zeichnet sich durch ausgesprochene Wirksamkeit aus, die der Monoxyverbindung überlegen ist.

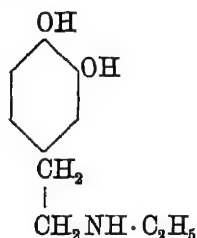
Eine wesentliche Steigerung der Aktivität löst die Methylierung der Aminogruppe aus, in Übereinstimmung mit dem sonstigen Verhalten der aliphatischen Amine, im Gegensatz aber zur nichthydroxylierten Phenylbase.

### 3-, 4-Dioxyphenyläthyl-N-methylamin



übertrifft an Wirkungskraft alle bisher besprochenen Verbindungen, die vorerwähnte um das Fünffache. Bemerkenswerterweise steht die Äthylverbindung dem Methylderivat weit nach.

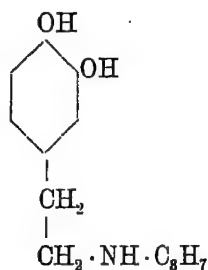
### 3-, 4-Dioxyphenyläthyl-N-äthylamin



ist dem nichtalkylierten Körper kaum überlegen. Und vollends die Propylverbindung steht weit hinter ihm zurück.

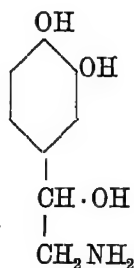
1) Dakin, l. o. s. S. 360, Anm. 1.

## 3-, 4-Dioxyphenyläthyl-N-propylamin



ist eine der wenigst wirksamen Basen. Das Optimum kommt somit dem Methylderivat zu, wogegen mit zunehmender Länge der Kette die Wirkungskraft progressiv abnimmt.

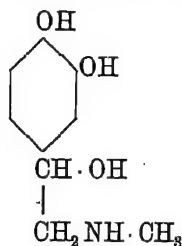
Wird die  $\beta$ -Methylengruppe in eine sekundäre Alkoholgruppe umgewandelt, so nimmt die pharmakodynamische Kraft noch bedeutend zu. In bezug auf sein blutdrucksteigerndes Vermögen ist 3-, 4-Dioxyphenyl-äthanolamin



dem Dioxyphenyläthylamin ca. 50 mal überlegen.<sup>1</sup> Es hat sich als die wirksamste unter allen bis anhin besprochenen Basen erwiesen.

Durch Methylierung der Aminogruppe steigert sich die Wirksamkeit, gemessen am pressorischen Effekt, nicht, sie nimmt sogar eher ab.

## 3-, 4-Dioxyphenyläthanol-N-methylamin



kommt der N-methylfreien Base gleich oder steht ihr etwas nach.

1) Barger und Dale, l. c. s. S. 351, Anm. 3.

Die beiden Äthanolbasen sind in ihrer inaktiven Form vergleichend untersucht worden. Von der methylierten kommt die l-Form in Gestalt des von den Nebennieren und dem Adrenalsystem des Menschen und der Wirbeltiere secernierten Adrenalin vor. Dieses hat sich noch weit wirksamer als die Racemform erwiesen und zwar ist es die bei weitem wirksamste aller bisher bekannten Zyklylalkylbasen. Mit Rücksicht auf die weitgehenden Untersuchungen, welche mit dem Adrenalin vorgenommen worden sind und der ausgedehnten Verwendung, welche es in der Therapie findet, soll es einer eingehenderen Besprechung unterzogen werden. Vorher soll nur kurz erwähnt werden, daß unter den 3-, 4-Dioxyphenyläthylaminen, wie unter deren N-alkylierten Derivaten und den später zu schildernden Acetylaminverbindungen nicht mehr, wie bei den bisher besprochenen, eine strenge Parallelität zwischen der Intensität der motorischen und inhibitorischen Eigenschaften zu beobachten ist, sondern vielfach eine namhafte Diskrepanz. So zeigen die N-Methyl-derivate mehrfach eine stärkere Wirkung auf den virginellen Katzenuterus als die nichtalkylierten, während für die Blutdruckwirkung das entgegengesetzte Verhalten besteht. Es ist das wohl so zu erklären, daß die verschiedenen Basen die pressorischen und depressorischen Fasern der Gefäßnerven nicht gleich stark beeinflussen, so daß ein verschiedener Endeffekt, d. h. für die eine Substanz eine stärkere, für die andere eine geringere Blutdrucksteigerung resultiert.

Die allgemeine Toxicität des Adrenalins ist eine sehr hohe. Bei intravenöser Zufuhr beträgt die letale Dosis für den Hund, das Kaninchen und das Meerschweinchen<sup>1</sup> 0,2 mg auf das Körperkilo, intraperitoneal 0,5 bis 0,8 mg, subkutan 5 bis 6 mg. Für die Katze beträgt sie intravenös 0,5 bis 0,8 mg. Die charakteristischen Vergiftungssymptome nach subkutaner Applikation sind: Parese und Paralyse zunächst der hinteren, dann der vorderen Extremitäten, Blutungen aus Maul und Nase, Hämaturie, beschleunigte und verflachte, dann verlangsamte und vertiefte Atmung, Lungenödem, Krämpfe und Tod.<sup>2</sup>

Die vasokonstriktorische resp. blutdrucksteigernde Wirkung ist außerordentlich stark.<sup>3</sup> Schon Dosen von  $\frac{1}{160}$  bis  $\frac{1}{100}$  mg pro Körperkilo bewirken beim Warmblüter (Kaninchen, Hund, Katze) intravenös bei-

---

1) J. Lesage, Recherches expérimentales sur l'adrénaline, Arch. internat. de Pharmacodyn. 13, 245 (1904).

2) Swale Vincent, Proc. physiol. Soc. (1899), 12. Juni. — O. v. Fürth, Zeitschr. f. physiol. Chem. 29, 116 (1900). — Betreffe Adrenalinwirkung siehe auch Brodie und Dixon, Journ. of Physiol. 30, 476 (1904) und T. R. Elliot, The action of adrenaline, ebenda 32, 401 (1905).

3) G. Oliver und E. A. Schäfer, The physiological effects of extracts of suprarenal capsules, Journ. of Physiol. 18, 231 (1895). — Ebenda 16 und 17, Proc. Physiol. Soc. (1894).

gebracht eine Druckerhöhung von 40 bis 60 mm Quecksilber. Selbst solche von  $\frac{1}{1000}$  mg pro Kilo verursachen noch deutliche Drucksteigerung. Die Wirkung setzt fast momentan ein und klingt allmählich aus. Werden nicht zu große Dosen verabreicht, so läßt sich der Effekt am gleichen Individuum viele Male hintereinander wiederholen. Bei großen Dosen stellt sich allmählich ein refraktäres Stadium ein.

Die vasokonstriktorische Wirkung erfolgt auch bei Applikation einer Adrenalinlösung auf eine Schleimhaut, indem an der Berührungsstelle Blutleere eintritt, die sich in Blässe kundgibt. Bei der Einwirkung auf die Augenbindehaut stellt sich der Effekt noch bei einer Verdünnung von 1:120 000 ein.<sup>1</sup>

Ebenso ist die Wirkung auf die Uterus-, Darm-, Gallen- und Harnblasenmuskulatur und auf den Pupillenerweiterer sehr stark, indem schon geringste Mengen zur Auslösung des Effektes genügen.<sup>2</sup> Zu notieren ist, daß Mydriasis nicht am lebenden, gesunden Tier erfolgt; sondern nur am enukleierten Bulbus. Am isolierten Froschauge bewirkt eine Dosis von 0,00001 mg noch Pupillenerweiterung. Nach vorheriger Exstirpation des Ganglion cervicale supremum bewirkt es bei subkutaner Einspritzung oder lokaler Einträufelung am in situ belassenen Auge maximale Mydriasis.<sup>3</sup> Desgleichen läßt sich nach Pankreasekstirpation<sup>4</sup> sowie nach peritonealen Läsionen der verschiedensten Art (Magenkarzinom, Peritonitis, Hernienoperationen, Ätzung des Duodenums) durch Instillation von Adrenalinlösung in den Konjunktivalsack Mydriasis hervorrufen. In allen diesen Fällen dürfte es sich um den Wegfall von den Sympathikus treffenden Hemmungen handeln.<sup>5</sup> Weiterhin werden unter den glatten Muskeln erregt die in der Haut gelegenen Arrectores pilorum<sup>6</sup>, der musculus retractor membranae nictitantis und die glatten Lidmuskeln. Auf die Pigmentzellen der Froschhaut wirkt es derart ein, daß ein vorher dunkler Frosch nachher hell erscheint.<sup>7</sup> Es bringt die farbstoffhaltigen Zellen zur Kontraktion. Ferner sei erwähnt, daß es in großen Verdünnungen die Cilienbewegungen des Seeigeleies steigert.<sup>8</sup>

1) R. Ehrmann, Über eine physiologische Wertbestimmung des Adrenalins, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 53, 97 (1905) und 55, 39 (1906).

2) Über die Art dieses Effektes (Symptome der Sympathikusreizung) vgl. das S. 351 Gesagte.

3) Meltzer und Auer, Zentralbl. f. Physiol. 18, 317 (1904).

4) O. Loewi, Über eine neue Funktion des Pankreas und ihre Beziehung zum Diabetes mellitus, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 59, 83 (1909).

5) E. Zak, Experimentelle und klinische Beobachtungen über Störungen sympathischer Innervationen (Adrenalin-Mydriasis) und über intestinale Glykosurie, Pflügers Arch. 132, 147 (1910).

6) Lewandowski, Zentralbl. f. Physiol. 12, 599 (1898) u. 14, 433 (1900).

7) Lieben, Zentralbl. f. Physiol. 20, 188 (1906).

8) Douglas, Americ. Journ. of med. Science (1905), Jan.

Außer den sympathischen Nervenendigungen werden die des parasympathischen Systems gereizt. Das gilt wenigstens für die Herzvagusfasern. Die Herzschläge werden größer und entsprechend verlangsamt. Da aber gleichzeitig die die Herztätigkeit beschleunigenden Apparate erregt werden, ist die Verlangsamung nicht so stark wie bei reiner Vaguswirkung. Man hat die so entstandenen Pulse als „Aktionspulse“ bezeichnet. Dieser Typus findet sich bei Menschen mit leicht ansprechbarem vegetativem Nervensystem.

Die Miteinbeziehung des parasympathischen Nervensystems bei der Adrenalinreizwirkung ergibt sich in sehr schöner Weise, wenn man auf der Höhe des Effektes ein vaguslähmendes Gift (Atropin) in die Blutbahn einführt. Die großen Pulsationen hören momentan auf, während die Blutdrucksteigerung in uneingeschränkter Weise weiter besteht.<sup>1</sup>

Adrenalin zeigt ferner eine beschleunigende und verstärkende Wirkung auf die Herztätigkeit durch direkte Beeinflussung der endokardialen nervösen Apparate. Diese Erscheinung läßt sich sehr schön am isolierten Warmblüterherzen demonstrieren.<sup>2</sup>

Was seine Beziehungen zur Drüsensekretion anbelangt, so erregt es die Tätigkeit der Speichel- und Tränendrüsen<sup>3</sup>, sowie der Hautdrüsen des Frosches<sup>4</sup>, nicht aber die der Schweißdrüsen. Auch die Diurese steigert es.

Unter gewissen Umständen sind Hemmungen der gleichen Sekretionen beobachtet worden. Das hängt offenbar mit der durch die Vaskonstriktion bedingten Zirkulationsstörung zusammen.<sup>5</sup> Die Magensaftabsonderung wird durch Adrenalin gehemmt<sup>6</sup>, ebenso die des Pankreas.<sup>7</sup>

Des weiteren bewirkt Adrenalin bei intravaskulärer Injektion Steigerung der Körpertemperatur und vorübergehende Zuckerausscheidung im

---

1) A. Oswald, Pflügers Arch. 164, 556 (1916).

2) K. Hedbom, Über die Einwirkung verschiedener Stoffe auf das isolierte Säugetierherz, Skand. Arch. f. Physiol. 8, 147 (1898). — Cleghorn, Americ. Journ. of Physiol. 2, 273 (1899).

3) J. N. Langley, Observations on the physiological action of extracts of the suprarenal bodies, Journ. of Physiol. 27, 237 (1901). — G. Barcroft and H. Piper, The gaseous metabolism of the submaxillary gland with reference especially to the effect of adrenalin etc., ebenda 44 (1912).

4) R. Ehrmann, Über die Wirkung des Adrenalins auf die Hautdrüsensekretion des Frosches, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 53, 137 (1905).

5) F. Bottazzi, G. d'Errico und G. Jappelli, Wirkung des Adrenalins auf die Speichel- und Harnabsonderung, Biochem. Zeitschr. 7, 431 (1908). — Bickel, Verhandlungen des Kongresses f. inn. Med. 24, 490 (1907).

6) W. Heß und R. Gundlach, Der Einfluß des Adrenalins auf die Sekretion des Magensaftes, Pflügers Arch. 185, 122 (1920).

7) F. C. Mann and L. C. McLaughlin, The action of adrenalin in inhibiting the flow of pancreatic secretion, Journ. of Pharm. and exp. Therap. 10, 251 (1918).

Harn<sup>1</sup> (Adrenalinhyperthermie und -glukosurie), letztere auch bei subkutaner Zufuhr. Auch hier handelt es sich um Erscheinungen, die in inniger Beziehung zum sympathischen Nervensystem stehen. Das ist wenigstens mit Sicherheit für die Glukosurie erwiesen.<sup>2</sup> Mit der Glukosurie ist eine Vermehrung des Blutzuckergehaltes (Hyperglukämie) verbunden.

Auf die Atmung übt Adrenalin eine charakteristische Wirkung aus. Es ruft längere Atempausen abwechselnd mit Perioden beschleunigter Atmung hervor. Von anderen Autoren wird eine Beeinflussung in Abrede gestellt.<sup>3</sup> Das dürfte mit einer verschiedenen Ansprechbarkeit der Versuchsobjekte zusammenhängen.

Beiläufig mag angeführt werden, daß bei Krankheiten der Menschen, die mit einer Steigerung der Ansprechbarkeit des Sympathikus einhergehen (Basedowsche Krankheit und verwandte Zustände), die angeführten Erscheinungen viel leichter und durch noch kleinere Dosen hervorgerufen werden als beim Gesunden. Man kann durch geringste Dosen (1 mg und darunter) hochgradige Steigerung der Herzstätigkeit hervorrufen. Ebenso läßt sich bei manchen diabetischen Menschen durch Adrenalininstillation in den Konjunktivalsack Mydriasis erzeugen.<sup>4</sup> Es ist das mit Pankreasschädigungen und daraus sich ergebenden Störungen im Bereich des Sympathikus in Zusammenhang zu bringen, wie sie auch nach künstlicher Exstirpation der Bauchspeicheldrüse erzeugt werden.

Durch chronische intravenöse Adrenalinzufuhr lassen sich bei Tieren sklerotische Veränderungen der Arterienwandungen hervorrufen, die mit den Altersveränderungen menschlicher Gefäße Ähnlichkeit haben. Es scheint sich um Schädigungen der Muskelelemente der Tunica media zu handeln, denen sich Degenerations- und Verkalkungsprozesse in diesen Geweben, wie in der Tunica intima anschließen.<sup>5</sup> Ebenso bewirkt Adrenalin unter diesen Umständen degenerative Veränderungen und

---

1) F. Blum, Über Nebennierendiabetes, *Deutsch. Arch. f. klin. Med.* **71**, 146 (1901). — Derselbe, *Pflügers Arch.* **90**, 617 (1902).

2) Underhill and Closson, *Americ. Journ. of Physiol.* **17**, 42 (1906).

3) D. Fuchs u. N. Róth, Untersuchungen über die Wirkung des Adrenalins auf den Respirationsstoffwechsel, *Zeitschr. f. exp. Path. u. Therap.* **14**, 54 (1913). — G. Bry, Zur Pharmakologie der Phenyl-alkyl-amine, *Inaug.-Diss.*, Breslau (1914).

4) O. Loewi, *I. c. s. S.* 364, Anm. 4.

5) Josué, *Arch. de Physiol.* **7**, 690 (1908). — A. Pic et S. Bonamour, Contribution à l'étude du déterminisme de l'athérome aortique expérimental, *Compt. rend. de la Soc. de Biol.* **58**, 219 (1905). — W. Erb, Experimentelle und histologische Studien über Arterienkrankung nach Adrenalininjektionen, *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.* **53**, 173 (1905). — F. Falk, Über die durch Adrenalininjektionen an Kaninchen hervorgerufenen Gefäßveränderungen und deren experimentelle Beeinflussung, *Zeitschr. f. exp. Path. u. Therap.* **4**, 360 (1907). — C. Kaiserling, Beitrag zur Wirkung intravenöser Suprarenalinjektionen auf die Kaninchenaorta, *Berl. klin. Wochenschr.* **44**, 29 (1907).

Bindegewebswucherungen im Bereiche der Leber<sup>1</sup> und des Zentralnervensystems.<sup>2</sup>

In der Therapie wird Adrenalin als blutdrucksteigerndes Mittel verwendet, außerdem zur Erzeugung lokaler Anämie in Verbindung mit Lokalanästheticis zur Hebung deren Wirkung.

Die bisherigen Angaben beziehen sich auf das von den Nebenieren gelieferte l-Adrenalin. Das aus dem synthetisch gewonnenen r-Suprarenin dargestellte d-Adrenalin zeigt die gleichen physiologischen Eigenschaften<sup>3</sup>, steht aber an Wirkungskraft weit hinter ihm zurück. Auf den Blutdruck wirkt es 15 mal schwächer als l-Adrenalin<sup>4</sup> und zur Hervorrufung von Glukosurie sind ca. 18 mal größere Mengen notwendig als für l-Adrenalin. Auch auf die Pupillenweite wirkt es viel schwächer als die l-Form und ebenso zeigen sich Unterschiede gegenüber den Pigmentzellen der Froschhaut, indem d-Adrenalin sie weniger zur Kontraktion reizt als die l-Form. Endlich besteht ein großer Unterschied in bezug auf die allgemeine Toxizität. 1 mg l-Adrenalin auf 100 g Körpergewicht wirkt bei der weißen Maus nach einer vorausgehenden außerordentlich starken Herabsetzung der Körperwärme tödlich. Die gleiche Dosis d-Adrenalin hat keinen anderen Effekt als ein geringes Absinken der Körperwärme. Erst 0,5 g pro 100 g Gewicht wirken tödlich, womit gesagt ist, daß die l-Form ca. 5000 mal toxischer ist als die d-Modifikation.

Es soll bemerkt werden, daß trotz dieser großen dynamischen Differenzen, das Verhalten beider optischen Antipoden gegenüber dem Körperchemismus Ähnlichkeit hat. So läßt sich durch Vorbehandlung von weißen Mäusen mit d-Adrenalin die Widerstandsfähigkeit gegen l-Adrenalin beträchtlich steigern.

Die dem Adrenalin entsprechende Äthylverbindung, das 3-, 4-Di-oxyphenyläthanoläthylamin

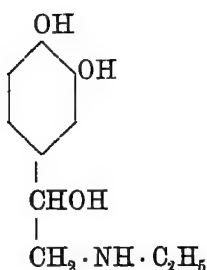
---

1) J. Citron, Über die durch Suprarenin experimentell erzeugten Veränderungen, Zeitschr. f. exp. Path. u. Therap. 1, 649 (1905).

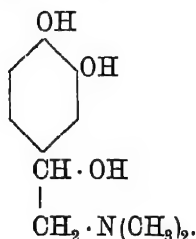
2) Shima, Neurolog. Zentralbl. 4 (1903).

3) Auch die arteriosklerotischen Veränderungen bewirkt es bei chronischer Zufuhr.

4) A. R. Cushny, The action of optical isomers, III. Adrenaline, Journ. of Physiol. 37, 130 (1908). — Derselbe, Further note on adrenaline isomers, ebenda 33, 259 (1909); und Pharm. Journ. 28, 56 (1909). — E. Abderhalden und F. Müller, Über das Verhalten des Blutdruckes nach intravenöser Einführung von l-, d- und dl-Suprarenin, Zeitschr. f. physiol. Chem. 58, 185 (1909). — E. Abderhalden und F. Thies, Weitere Studien über das physiologische Verhalten von l-, d- und dl-Suprarenin, II. Mitteil., ebenda 59, 22 (1909). — E. Abderhalden und Slavu, Weitere Studien über das physiologische Verhalten von l-, d- und dl-Suprarenin, III. Mitteil., ebenda 59, 129 (1909).



verhält sich qualitativ und quantitativ durchaus wie Adrenalin, es bewirkt z. B. auch die arteriosklerotischen Veränderungen bei chronischer Zufuhr. Ebenso wirkt ihm gleich, auch in quantitativer Beziehung, die Dimethylverbindung, das 3-, 4-Dioxyphenyläthanoldimethylamin

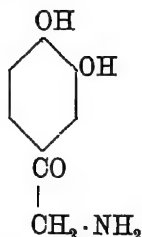


Hier hat also die Äthylierung gegenüber der Methylierung keinen verstärkenden Einfluß, desgleichen nicht die zweifache Methylierung gegenüber der einfachen.

Dagegen hebt die Methylierung des  $\beta$ -Kohlenstoffatoms die Wirksamkeit des Adrenalins auf.  $\beta$ -Methyladrenalin hat keine blutdrucksteigernde Wirkung.<sup>1</sup>

Wird die Karbinolgruppe ( $\text{CH} \cdot \text{OH}$ ) des Adrenalins und verwandter Substanzen durch ein Karbonyl ( $\text{CO}$ ) ersetzt unter Bildung der entsprechenden Ketobasen, so nimmt die Wirksamkeit beträchtlich ab.<sup>2</sup>

3-, 4-Dioxyphenylaminoketon



ist weniger aktiv als die analoge Äthanolverbindung, wohl steht sie aber der Äthylverbindung vor.

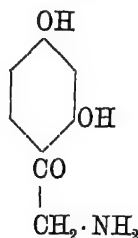
1) C. Mannich, Arch. d. Pharm. 248, 154 (1910).

2) Barger and Dale, l. c. s. S. 351, Anm. 3. — O. Löwi und H. Meyer, Über die Wirkung synthetischer, dem Adrenalin verwandter Stoffe, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 53, 213 (1905).



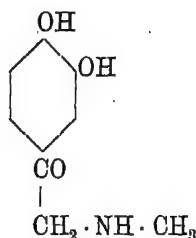
Es ist weiter oben angeführt worden, daß der Eintritt eines zweiten Hydroxyls in den Benzolkern nur dann eine Verstärkung der Wirksamkeit zur Folge hat, wenn beide Hydroxyle in Meta-parastellung zur Seitenkette sind. Tritt es in Orthostellung ein, so resultiert daraus keine dynamische Verstärkung. Ein Beispiel hierfür liefert das Dioxyphenylaminoketon.

#### 2-, 4-Dioxyphenylaminoketon



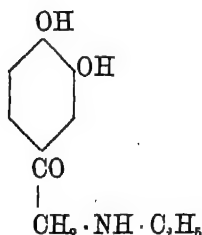
ist weit weniger wirksam als die eben erwähnte 3-, 4-Verbindung. Es wirkt nicht stärker als das bloß einfach (in 4-Stellung) hydroxylierte Produkt. Es wirkt also überhaupt nur sehr schwach (s. S. 355). Das Hydroxyl in der 2-Stellung zur Seitenkette ist somit dynamisch ohne Einfluß.

Durch Methylierung des 3-, 4-Dioxyphenylaminoketons am Stickstoff nimmt die Wirksamkeit etwas zu. 3-, 4-Dioxyphenyl-N-methylaminoketon,

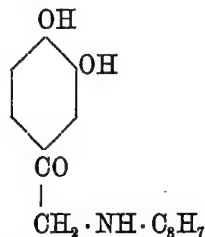


die dem Adrenalin analoge Ketobase (Adrenalon), übertrifft die vorhergehende Verbindung.

Eine Verstärkung gegenüber dieser zeigt das 3-, 4-Dioxyphenyl-N-äthylaminoketon,

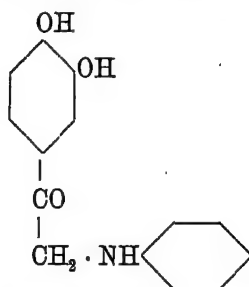


wegen das nächste Homologe, das 3-, 4-Dioxyphenyl-N-propylaminoketon,



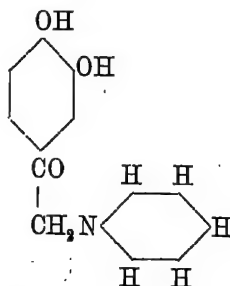
eine Abnahme in der Wirksamkeit erkennen läßt.

Durch Angliederung eines aromatischen Restes an die Aminogruppe resultiert ein unwirksamer Körper. 3-, 4-Dioxyphenylanilidomethylketon



ist auf Blutdruck, Puls und Atmung ohne Wirkung.<sup>1</sup> Das ist um so interessanter, als für die einfach hydroxylierte Verbindung, dem p-Oxyphenyläthylamin nachgewiesen ist, daß die Angliederung eines Benzylrestes eine Steigerung der Wirksamkeit nach sich zieht (vgl. S. 359). Der prinzipielle Unterschied zwischen beiden Substanzen liegt darin, daß bei letzterer die Aminogruppe vermittle einer Methylengruppe mit dem Benzolring verbunden ist, während bei der uns hier beschäftigenden Verbindung die Imidgruppe dem Kohlenstoffring direkt angegliedert ist.

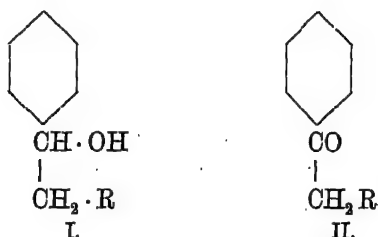
Die physiologische Wirksamkeit der Ketobase kann fortbestehen, wenn das Stickstoffatom unmittelbar einem Ringsystem angehört. 3-, 4-Dioxyphenylpiperidomethylketon



beeinflußt den Blutdruck, wenn auch nur sehr schwach.

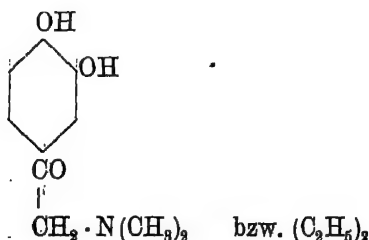
<sup>1</sup>) H. Dakin, Proc. Roy. Soc. 76, 498 (1905). — G. Schubenko, Inaug.-Diss., Petersburg.

Die geringere Wirksamkeit der Ketonbasen im Vergleich zu den Äthanolbasen ist von Interesse, da Verbindungen von der Zusammensetzung, wie sie Formel II veranschaulicht, im Zwischenstoffwechsel in gleicher Weise abgebaut werden, wie die entsprechenden Alkoholkörper (Formel I)



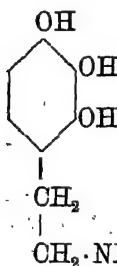
während andere nahe Verwandte vom Organismus nicht angegriffen werden (siehe Anhang).

Beachtenswerterweise sind die zweifach im Ammoniakrest alkylierten Körper, das 3-, 4-Dioxyphenyl-N-dimethylaminoketon, bzw. die analoge Diäthylverbindung



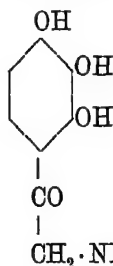
unwirksam.<sup>1</sup> Das entspricht nicht dem sonstigen Verhalten alkylierter Amine, steht aber im Einklang mit dem des p-Oxyphenyläthyl-N-methylamins und des Hordenins, die beide, wie wir gesehen haben, in ihrer Wirksamkeit den am Stickstoff nicht alkylierten Basen nachstehen.

Dreifache Hydroxylierung des Benzolkerns bedingt eine Abnahme der Wirksamkeit, gegenüber der zweifachen. 2-, 3-, 4-Trioxypheyläthylamin



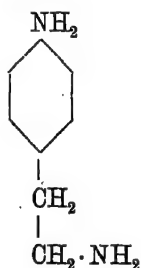
1) O. Löwi und H. Meyer, l. c. s. S. 368, Anm. 2.

und 2-, 3-, 4-Trioxyphenylaminomethylketon



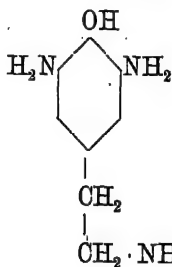
stehen sowohl gegenüber dem Blutdruck, wie dem isolierten, nicht trächtigen Katzenuterus hinter den entsprechenden Brenzkatechinbasen zurück.<sup>1</sup> Die Einführung des dritten Hydroxyls in Orthostellung zur Seitenkette fördert also die Wirksamkeit nicht. Das steht im Einklang mit dem weiter oben über die Resorcinbasen Gesagten.

Die Einführung einer Aminogruppe in den Benzolring in Parastellung zur Seitenkette vermindert die sympathomimetischen Eigenschaften. p-Aminophenyläthylamin



zeigt nur relativ schwache blutdrucksteigernde Wirkung und gar keine auf die Atmung. Es steht also auch hinter dem Phenyläthylamin zurück.

Die Angliederung zweier Aminogruppen in Metastellung neben einem Hydroxyl in Parastellung zur Seitenkette hebt die sympathomimetischen Eigenschaften auf. 3-, 5-Diamino-4-oxyphenyläthylamin



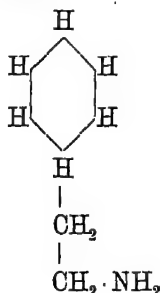
ist sowohl auf den Blutdruck wie auf die Atmung so gut wie unwirksam. Es ergibt sich hieraus, wie beiläufig bemerkt sei, daß der Angriff auf das

1) G. Barger and Dale, l. c. S. 351, Anm. 3.

Molekül in o-Stellung zur Hydroxylgruppe erfolgt. Es wäre interessant, den Einfluß anderer Substituenten in dieser Stellung zu prüfen.

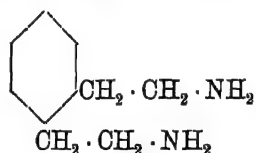
Bemerkenswerterweise vermindert auch die Hydrierung des Benzolkerns die Wirksamkeit.

#### Hexahydrophenyläthylamin



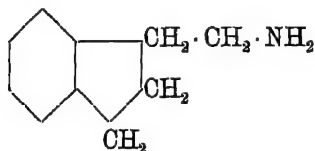
ist weniger wirksam als Phenyläthylamin, verhält ihm aber qualitativ gleich.

Die Angliederung zweier Äthylaminketten an den Benzolkern hat keine Verstärkung der Wirkung zur Folge. o-Phenylendiäthylamin



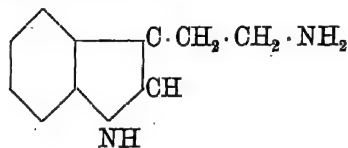
ist nicht wirksamer als Phenyläthylamin. Die Atmung scheint es nicht zu beeinflussen. Den Blutdruck setzt es schwach herab.

#### $\alpha$ -Aminomethylhydrinden



ist außerordentlich stark wirksam. Es bewirkt ungewöhnlich starke zentrale Erregung, hochgradige Atembeschleunigung und wirkt stark auf den Uterus ein; desgleichen steigert es namhaft die Temperatur. Dagegen hat es nur einen geringen Effekt auf den Blutdruck, den es herabsetzt. Der Ringschluß in der Seitenkette wirkt also fördernd.

Zu erwähnen ist, daß der Ersatz des Phenylkerns durch einen Indolring die physiologische Kraft herabsetzt. Indoläthylamin (Tryptamin)<sup>1</sup>

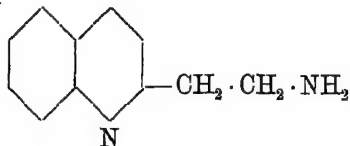


1) M. Guggenheim, Proteinogene Amine, Therap. Monatsh. (1913), 508.

zeigt keine besondere Aktivität. Den Blutdruck steigert es nur unbedeutend, beim Kaltblüter dilatiert es die Gefäße. Auch die Atmung läßt es unverändert. Dagegen verursacht es deutliche Pulsverlangsamung und erweitert die Pupille.

Einen größeren Einfluß hat der Chinolinkern.

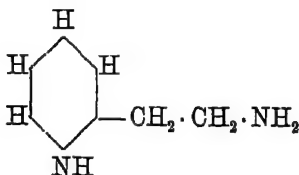
#### 2-Chinolyläthylamin<sup>1</sup>



hat ausgesprochene sympathomimetische Eigenschaften. Es erhöht den Blutdruck beträchtlich (ca. 30 mal schwächer als Adrenalin) und wirkt hemmend auf den Tonus und die Kontraktionen des Dünndarms. Den Uterus beeinflußt es in erregendem Sinne.

Anscheinend den gleichen Einfluß hat der Piperidinkern.

#### Piperidyläthylamin<sup>1</sup>

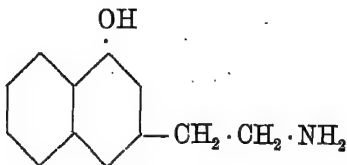


hat eine bedeutende vasokonstriktorische Wirkung. Sein Effekt auf die Darmmuskulatur und den Uterus scheint dagegen geringer zu sein.

Es wäre interessant zu erfahren, welchen Einfluß der Pyridinkern hat.

Nur geringe dynamische Kraft hat der Naphtholkern.

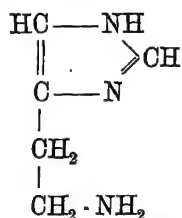
#### 4-Oxynaphthyläthylamin<sup>1</sup>



hat nur schwache Wirkung sowohl auf die Blutgefäße wie die Darm- und Uterusmuskulatur.

<sup>1</sup> S. Loewe, Über zyklische Seitenkettenäthylamine, I, Zeitschr. f. d. ges. exper. Mediz. 6, 47 (1918). — W. Niederehe, Über zyklische Seitenkettenäthylamine, II, ebenda 6, 64 (1918).

Von größerem Einfluß ist der Imidazolring. Das Verhalten des  $\beta$ -Imidazolyläthylamin (Histamin)



ist in mehrfacher Hinsicht von besonderem Interesse.<sup>1</sup> Auf die Dünndarmwand<sup>2</sup>, die Harnblase, die Muskelhülle der Bronchiolen wirkt es nicht, wie die vorerwähnten Substanzen, erschlaffend und tonuserabsetzend, sondern tonuserhöhend und kontraktionserregend. Es erzeugt Bronchospasmus<sup>3</sup> und Totalkontraktion des Magens.<sup>4</sup> Ebenso erregt es den Herzvagus. Den Uterus bringt es in allen Stadien (virginell oder trächtig) zur Kontraktion.<sup>5</sup> Die Pupille läßt es unbeeinflußt oder verengt sie (letzteres namentlich beim Menschen). Auf den Blutdruck wirkt es bei den meisten Tieren (Karnivoren, Kaninchen, Affen, Hühnern) herabsetzend (durch Vasodilatation)<sup>6</sup>, bei Kaninchen oft anfänglich erhöhend. Doch gilt das nur für den großen Kreislauf. Den Druck im Lungenkreislauf erhöht es<sup>7</sup>, ebenso den in den Nieren. Gleich den bisher besprochenen Substanzen regt es die Speichel-, Tränen- und Bronchialschleimhautdrüsen zur Sekretion an. Im Gegensatz zum Adrenalin und seinen Homo-

1) H. Dale und P. Laidlaw, The physiological action of  $\beta$ -Imidazolyläthylamine, Journ. of Physiol. **41**, 318 (1911). — Dieselben, Further observations on the action of  $\beta$ -iminazolyläthylamine, ebenda **43**, 182 (1911). — Barger and Dale,  $\beta$ -Iminazolyläthylamine, a depressor constituent of intestinal mucosa, ebenda **41**, 499 (1911). — Kutscher, Zentrabl. f. Physiol. (1910), 163. — D. Ackermann und F. Kutscher, Untersuchungen über die physiologische Wirkung einer Secalebase und des Imidazolyläthylamins, Zeitschr. f. Biol. **54**, 387 (1910).

2) H. Olivecrona, The action of histamine and peptone on the isolated small intestine, Journ. of Pharmacol. and exp. Therap. **17**, 141 (1921).

3) J. Pal, Über die Wirkung des Koffeins auf die Bronchien und die Atmung, Deutsch. med. Wochenschr. (1912) Nr. 38, 1774.

4) P. Schenk, Über die Wirkungsweise des  $\beta$ -Imidazolyläthylamins (Histamin) auf den menschlichen Organismus, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. **89**, 332 (1921).

5) A. Fröhlich und E. P. Pick, Die Folgen der Vergiftung durch Adrenalin, Histamin usw. in bezug auf das vegetative Nervensystem, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. **71**, 23 (1913).

6) H. H. Dale, and A. N. Richards, The vasodilator action of histamine and of some other substances, Journ. of Physiol. **52**, 110 (1918). — H. H. Dale and P. P. Laidlaw, ebenda **52**, 355 (1919).

7) M. Cloetta und E. Anderes, Besitzen die Lungen Vasomotoren? Arch. f. exp. Path. u. Pharm. **76**, 125 (1914). — E. Rothlin, Experimentelle Untersuchungen über die Wirkungsweise einiger chemischer, vasotonisierender Substanzen organischer Natur auf überlebende Gefäße, III. Mittlg., Biochem. Zeitschr. **111**, 299. (1920).

logen hat es diesen Effekt auch auf das Pankreas. Zum Unterschied von allen genannten Basen wird seine Wirkung durch Atropin aufgehoben. Es verhält sich also wie eine parasymphomimetische Substanz, etwa Pilokarpin, deren physiologischer Effekt dem der bisher besprochenen Basen vielfach entgegengesetzt ist.  $\beta$ -Imidazolyläthylamin zeichnet sich somit vor den anderen Aminen dadurch aus, daß es sowohl auf sympathische, wie parasymphomische Fasern resp. auf die von ihnen innervierten Organe erregend einwirkt. Nicht ohne Interesse in diesem Zusammenhang ist zu erwähnen, daß das ähnlich wirkende Pilokarpin gleich ihm einen Imidazolring in seinem Molekül enthält. Ebenso ist zu bemerken, daß es pharmakodynamisch in mehrfacher Hinsicht sich dem Nikotin nähert (siehe dieses).

Interessant ist, daß die Wirkungen des Histamins, namentlich die auf den Blutdruck (beim Menschen Rötung des Kopfes, Dyspnoe und Pulsbeschleunigung) durch Adrenalin aufgehoben werden. Auf Grund dieser Erscheinung wird in neuerer Zeit die Wirkung des Histamins als Sympathikuslähmung betrachtet.<sup>1</sup> Die Frage ist noch nicht spruchreif. Auch die Nikotinwirkung wird in neuerer Zeit als Sympathikuslähmung aufgefaßt.

Von ferneren Wirkungen des  $\beta$ -Imidazolyläthylamins seien erwähnt: Verstärkung des Herzschlages und Steigerung der Schlagfrequenz<sup>2</sup> — am Froschherzen Abnahme der Frequenz —, ferner Beeinträchtigung der Atemtätigkeit bis zur Lähmung. Dosen von 0,0005 g auf 1 Kilo Meer-schweinchen subkutan bewirken den Tod innerhalb weniger Minuten durch Respirationslähmung. Beim Kaninchen wirken Dosen von 0,0006 g intravenös tödlich. Auf den Blutzuckergehalt ist es ohne Wirkung.

Histamin ist unter dem Namen „Imido“ als gefäßkonstriktorisches und uteruskontrahierendes Mittel in den Handel gebracht worden, ist aber durch zuverlässigere Mittel verdrängt worden. Gefährlich ist seine atemungslähmende Wirkung.<sup>3</sup> In Dosen von 6 bis 8 mg subkutan beigebracht erzeugt es beim Menschen Rötung des Kopfes, allgemeines Erythem, Herzklopfen, Konjunktivitis und Erbrechen.<sup>4</sup>

Durch Methylierung der Aminogruppe wird die Wirksamkeit des Histamins beträchtlich herabgesetzt.

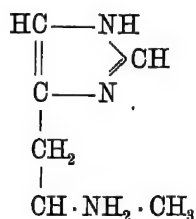
1) P. Schenk, l. c. s. S. 376, Anm. 4. — Derselbe, Über die Wirkungsweise des  $\beta$ -Imidazolyläthylamins (Histamin), II. Mittlg., Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 92, 34 (1922).

2) M. Guggenheim, Therap. Monatsh. 8, 595 (1913). — W. Einis, Über die Wirkung des Pituitrins und  $\beta$ -Imidazolyläthylamins (Histamins) auf die Herzkaktion, Biochem. Zeitschr. 52, 96 (1913).

3) E. Kehrler, Die motorischen Funktionen des Uterus und ihre Beeinflussung durch Wehenmittel, Münch. med. Wochenschr. (1912), 1831.

4) F. Jäger, Ein neuer, für die Praxis brauchbarer Sekaleersatz (Tenosin), Münch. med. Wochenschr. (1913), 1714.

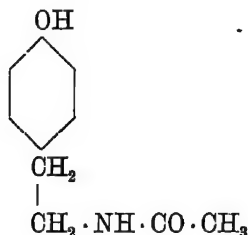


N-Methylhistamin ( $\beta$ -Methylaminoäthylglyoxalin)

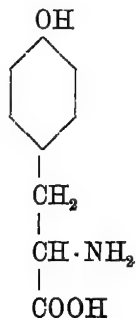
wirkt 200 mal schwächer auf den Blutdruck als Histamin und etwa 80 mal schwächer auf die Uterusmuskulatur.<sup>1</sup> Betreffs anderer Derivate des Imidazols siehe bei Imidazol.

Durch Einführung von Säuregruppen, namentlich einer freien Karboxylgruppe in Zyklyläthylamine wird deren Wirksamkeit beträchtlich abgeschwächt, bzw. ganz aufgehoben, in Übereinstimmung mit dem allgemeinen Effekt von Säuregruppen.

## Acetyl-p-oxyphenyläthylamin

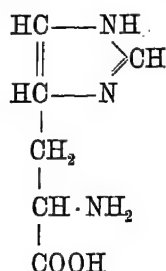


wirkt sehr schwach.

p-Oxyphenyl- $\alpha$ -aminopropionsäure (Tyrosin)

1) H. H. Dale and H. W. Dudley, The physiological action of N-methylhistamine and tetrahydropyrido-3-, 4-imidazole („imidazolisopiperidin“ of Fränkel), Journ. of Pharmacol. and exp. Therap. 18, 103 (1921).

und  $\beta$ -Imidazolylaminopropionsäure (Histidin)



sind wirkungslos. Beide kommen als integrierende Bestandteile in fast allen Eiweißkörpern vor.

Durch Verschluß des Karboxyls scheint die Wirksamkeit nicht wiederzukehren. Wenigstens ist Unwirksamkeit für den Tyrosinäthylester nachgewiesen.

Bisher sind nur die motorischen Funktionen berücksichtigt worden, die auch weitaus am meisten erforscht sind. Wie wir gesehen haben, zeichnen sich die Zyklylalkylamine auch dadurch aus, daß sie eine Steigerung des Blutzuckergehaltes hervorrufen und Hand in Hand damit Zuckerausscheidung im Harn verursachen. Die Wirkung besitzt in hohem Grade der auch sonst wirksamste Vertreter dieser Reihe, das Adrenalin, ebenso ist namhafte Wirkung auch für eine Anzahl anderer nachgewiesen worden. Alle bisher dargestellten sind jedoch nicht darauf geprüft worden. Es soll im folgenden zusammenhängend das Verhalten der bis anhin untersuchten Verbindungen<sup>1</sup> dargelegt werden.

p-Oxyphenyläthylamin zeigt kaum glukosurische Wirkung. Schwach zeigt sie 3-, 4-Dioxyphenylaminoketon, stärker die entsprechende Dimethyl- bzw. Diäthylverbindung (3-, 4-Dioxyphenyldimethyl- [bzw. diäthyl-] -aminoketon). Noch stärker wirkt das an der Aminogruppe ein Phenetidinradikal tragende 3-, 4-Dioxyphenyläthanolphenetidin,  $\text{C}_6\text{H}_3(\text{OH})_2 \cdot \text{CH}(\text{OH}) \cdot \text{CH}_2(\text{NH} \cdot \text{C}_6\text{H}_4\text{O} \cdot \text{C}_2\text{H}_5)$  und noch stärker das 3-, 4-Dioxyphenyläthanolaminoketon,  $\text{C}_6\text{H}_3(\text{OH})_2 \cdot \text{CO} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{NH} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{OH}$ , das seinerseits übertroffen wird von dem 3-, 4-Dioxyphenyläthylaminoketon,  $\text{C}_6\text{H}_3(\text{OH})_2 \cdot \text{CO} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{NH} \cdot \text{C}_2\text{H}_5$ . Das wirksamste unter allen untersuchten Produkten stellt, wie bemerkt, das Adrenalin dar. Erwähnt mag werden, daß das 3-, 4-Dioxyphenylpiperidoketon,  $\text{C}_6\text{H}_3(\text{OH})_2 \cdot \text{CO} \cdot \text{CH}_2 \cdot (\text{NC}_5\text{H}_{10})$ , unwirksam ist.

Wie sich aus dieser Zusammenstellung ergibt, läuft die Intensität der glukosurischen Wirkung der übrigen sympathomimetischen speziell der blutdrucksteigernden Eigenschaften parallel. Sie nimmt in der gleichen

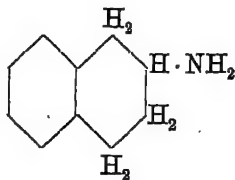
1) S. Morita, Untersuchungen über die zuckertreibende Wirkung adrenalinähnlicher (sympathomimetischer) Substanzen, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 78, 245 (1915).

Reihe zu und ab. Wir gehen darum nicht fehl, wenn wir auch hier eine Mitwirkung der sympathischen Nervenfasern annehmen. Es würde sich lohnen, die Reihe der bisher geprüften Verbindungen zu vervollständigen.

Werfen wir einen Rückblick auf die in diesem Kapitel niedergelegten Tatsachen, so ersehen wir, daß die sympathomimetischen Eigenschaften eine Funktion der aliphatischen Amine sind. Durch Einführung eines Benzolringes werden sie verstärkt. Hierbei erweist sich die zweigliederige Seitenkette am wirksamsten. Wird der Benzolring hydroxyliert, und zwar in Para- oder Metastellung zur Seitenkette, so steigt die Wirksamkeit weiter an, wogegen eine Hydroxylierung in der Orthostellung sie unbeeinflusst läßt. Gleichzeitige Hydroxylierung in Para- und Metastellung fördert den Anstieg der Wirksamkeit. Desgleichen wird sie gefördert, wenn in der Seitenkette bei zweifacher Hydroxylierung im Kern die beiden Wasserstoffatome des  $\beta$ -Kohlenstoffs durch einen Sauerstoff ersetzt werden (Karbonylgruppe) und noch mehr, wenn an deren Stelle eine sekundäre Alkoholgruppe ( $:\text{CH}\cdot\text{OH}$ ) tritt. Endlich wird der physiologische Effekt gesteigert durch den Eintritt eines Alkyls (Methyl oder Äthyl) in die Aminogruppe. Alkylierung im Ring, wie Arylierung am Stickstoff und dreifache Hydroxylierung des Kerns fördern die Wirkungskraft nicht, beeinträchtigen sie unter Umständen sogar.

Wir ersehen hieraus, daß mit der Annäherung der Amine an die Zusammensetzung des Adrenalins die physiologische Wirksamkeit zunimmt, wie auch das Adrenalin, wie schon erwähnt, in bezug auf die sympathomimetische Kraft weitaus das wirksamste aller Amine ist. Von den beiden optischen Antipoden des Adrenalins ist wiederum die in der Natur vorkommende l-Form die wirksamste. In diesem Verhalten ist eine Anpassung des Organismus an das auf ihn gerichtete adäquate Reizmittel zu erblicken, wie sie in der Natur so häufig zu beobachten ist.

Im Anschluß an die geschilderten Verbindungen soll eine Substanz besprochen werden, die zwar strukturell nicht hierher gehört, da sie rein zyklischer Natur ist, die sich aber dadurch auszeichnet, daß sie die gleichen physiologischen Eigenschaften wie die Zyklylalkylamine besitzt, das ac.-Tetrahydro- $\beta$ -naphthylamin<sup>1</sup>



1) E. Bamberger u. W. Filehne, Beziehungen zwischen physiologischen Eigenschaften und Konstitution hydrierter Basen, Ber. d. deutsch. chem. Ges. 22, 777 (1889).

Eine Besprechung an diesem Ort ist um so angezeigt, als dieser Körper auch in chemischer Hinsicht Beziehungen zu den Zyklyalkylaminen hat. In seiner Wirkungsintensität kommt er ungefähr dem p-Oxyphenyläthylamin gleich, in mancher Hinsicht steht er ihm vor, in anderer nach. Er bewirkt ausgesprochene Blutdrucksteigerung, Mydriasis, Erweiterung der Lidspalte, Hervortreten des Augapfels, Erschlaffung isolierter Dünndarmschlingen usw. und schädigt die Atemtätigkeit, indem er die Frequenz anfangs vermehrt, nachher herabsetzt und schließlich bei genügender Dosierung zum Stillstand bringt. Die vasokonstriktorische Wirkung zeigt sich am deutlichsten bei Dosen von 0,5 bis 1,5 mg auf das Körperkilo intravenös. Bei solchen über 5 mg soll sie ausbleiben.<sup>1</sup> Der Anstieg der Kurve verläuft weniger steil als beispielsweise beim Adrenalin. Von besonderem Interesse ist, daß sich die Konstriktion stärker an den Hautgefäßen als an denen des Splanchnikusgebietes geltend macht, das Verhältnis ist also umgekehrt, als beim Adrenalin, für welches die Ansprechbarkeit der Gefäße des Splanchnikusgebietes weit stärker ist als die der Hautgefäße. Es scheint übrigens auch ein zentraler Angriff (an den prävertebralen Ganglien des sympathischen Nervensystems) zu erfolgen.<sup>2</sup> Die mydriatische Wirkung läßt sich zum Unterschied von den Zyklyalkylaminen nicht nur durch Einträufelung ins Auge in situ, sondern auch durch intravenöse und sogar subkutane Injektion hervorrufen.<sup>3</sup> Dieser Umstand ist wohl durch die Schwerangreifbarkeit der Substanz im Organismus zu erklären, welche die der Oxy- und der Dioxykörper jedenfalls weit übertreffen dürfte. Die Erregung des parasympathischen Nervensystems geschieht weit stärker als durch Adrenalin. Es wird beispielsweise das im verlängerten Mark gelegene Vaguszentrum gereizt. Dadurch erfolgen vorübergehende Pulsverlangsamung mit Blutdrucksenkung und kräftige Kontraktionen des Dünndarms, die beide nach Durchtrennung der Halsvagi ausbleiben. Andere Zentren des parasympathischen Systems scheinen nicht gereizt zu werden, auch die peripheren Endigungen der diesem System zugehörigen Nerven nicht.

Gleich den angeführten Zyklyalkylaminen regt Tetrahydro- $\beta$ -naphthylamin die sympathisch innervierte Drüsentätigkeit an. Im Gegensatz zu jenen ruft es aber keine Glukosurie hervor, und zwar weder bei subkutaner noch bei intravenöser Injektion. Freilich ist beim Kaninchen

---

1) Jonescu, Pharmakologische Untersuchungen über Tetrahydronaphthylamin, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 60, 345 (1909).

2) A. Fröhlich und S. Morita, Pharmakologische Untersuchungen an den vasomotorischen Zentren für das Splanchnikusgefäßgebiet des Frosches, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 78, 277 (1915).

3) R. Stern, Über die Wirkung der Hydronaphthylamine auf den tierischen Organismus, Virchows Arch. 115, 14 (1889) und Inaug.-Diss., Breslau, 1888.

ein Ansteigen des Blutzuckergehaltes festgestellt worden<sup>1</sup>, das aber nicht stark genug ist, um ein Hinübertreten von Zucker in den Harn zu vermitteln. Das Fehlen von Glukosurie ist nach Zufuhr von 0,15 g Substanz auf das Körperkilo beobachtet worden, was die maximal anwendbare Menge darstellt, da größere Dosen heftige Krämpfe verursachen, welche die Beobachtung stören. Vermutlich würde sie aber bei größeren Dosen nicht ausbleiben. Das läßt sich schon aus dem Umstande entnehmen, daß eine zuckermobilisierende Wirkung an der überlebenden, künstlich durchbluteten Leber nachgewiesen worden ist.<sup>2</sup>

Dem Tetrahydro- $\beta$ -naphthylamin wohnt ausgesprochene temperaturerhöhende Kraft inne.<sup>3</sup> 0,1 g auf das Kilo Hund und 0,03 bis 0,04 g auf das Kilo Kaninchen steigern die Körperwärme um 1 bis 3°. Dieser starke Effekt ist mit der kontrahierenden Wirkung auf die Hautgefäße in Zusammenhang zu bringen. Dabei spielt die Beeinflussung des Wärmeregulationszentrums eine namhafte Rolle.<sup>4</sup> Durch antipyretische Mittel (ebenso durch Morphin) läßt sich die pyrogene Wirkung verhindern.

Gleich dem Adrenalin hat es starke psychomotorische Wirksamkeit. Es vermag eine leichte Chloralhydratnarkose zu durchbrechen. Dieser Effekt geschieht jedoch nicht durch eine Einwirkung auf das Großhirn, da ihres Großhirns beraubte Tiere ihn auch zeigen. Der Angriffspunkt liegt subkortikal.<sup>5</sup>

Aus all dem Dargelegten ergibt sich, daß Tetrahydro- $\beta$ -naphthylamin ausgesprochene sympathomimetische, daneben auch namhafte parasymphathomimetische Eigenschaften hat.

Was nun dieser Substanz ein ganz besonderes Interesse verleiht, ist, daß sie, wie schon bemerkt, eine rein zyklische Struktur besitzt, während, wie ausführlich dargetan, der sympathomimetische Typus an die Alkylaminnatur, also an den aliphatischen Radikal, gebunden ist. Anilin zeigt ihn z. B. nicht. Bei den Zyklylalkylaminen kommt dem aromatischen Kern lediglich verstärkende Wirkung zu. Nun ist aber

1) S. Morita, l. c. s. S. 378, Anm. 1. — Vgl. auch J. de Corral, Untersuchungen über die Hyperglykämie bei Injektion von Tetrahydro- $\beta$ -naphthylamin, *Biochem. Zeitschr.* **88**, 131 (1918).

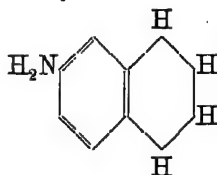
2) S. Morita, l. c. s. Anm. 1.

3) R. Stern, l. c. s. S. 380, Anm. 3. — Derselbe, *Virchows Arch.* **117**, 418 (1889). Hale White and Fawell, On the influence of artificial respiration and of  $\beta$ -Tetrahydronaphthylamine on the body temperature, *Journ. of Physiol.* **21**, 435 (1892). — Pembry and Hale White, The physiological action of  $\beta$ -Tetrahydronaphthylamine, *Prelimin. comm. to the Physiolog. Soc.*, Dec. 1903. — N. Mutch and M. Pembry, The influence of tetrahydro- $\beta$ -naphthylamine upon the temperature, *Journ. of Physiol.* **43**, 109 (1911).

4) G. P. Sacharoff, Über die Wirkung des Tetrahydro- $\beta$ -naphthylamins auf die Körpertemperatur und den Blutkreislauf, *Zeitschr. f. exp. Path. u. Pharm.* **7**, 225 (1910).

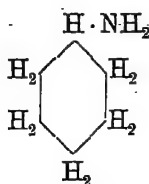
5) S. Morita, Untersuchungen an großhirnlosen Kaninchen, *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.* **78**, 218 (1915).

folgendes zu bemerken. Tetrahydro- $\beta$ -naphthylamin zeichnet sich schon rein chemisch dadurch aus, daß es neben aromatischen auch aliphatische Eigenschaften besitzt, weshalb es von seinem Entdecker<sup>1</sup> als „alicyklische“ (ac.) Verbindung bezeichnet wurde. Diese Eigenschaften sind an den hydrierten Ring geknüpft, und zwar sind sie nur dann zu finden, wenn die Aminogruppe am hydrierten Ring haftet. Das am nichthydrierten Ring amidierte Produkt, das ar.-Tetrahydro- $\beta$ -naphthylamin



zeigt bloß aromatische Eigenschaften. Der hydrierte Ring spielt also gewissermaßen die Rolle einer aliphatischen Seitenkette, oder, richtiger ausgedrückt, es handelt sich um einen Benzolring mit einer zu einem Ringsystem geschlossenen Seitenkette. Dieses Verhalten kommt physiologisch dadurch zum Ausdruck, daß sich die Substanz wie Arylalkylamine verhält, also sympathomimetisch wirkt. Das ar.-Tetrahydro- $\beta$ -naphthylamin läßt diese gänzlich vermissen. Das ac.-Tetrahydro- $\beta$ -naphthylamin nimmt demnach keine Sonderstellung unter den Aminen ein.

In diesem Zusammenhang mag erwähnt werden, daß, wie wir schon im Abschnitt a dieses Kapitels<sup>2</sup> gesehen haben, das hexahydrierte Aminobenzol, Zykhlohexylamin

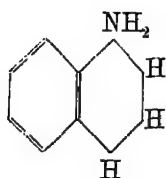


sich gleichfalls durch blutdruckerhöhende Eigenschaften auszeichnet, also sympathomimetisch wirkt, während das nichthydrierte Produkt (Anilin) es nicht tut. Zykhlohexylamin verhält sich wie das aus einer offenen Kette bestehende n-Hexylamin. Also auch hier kommen dem hydrierten Zykhylamin wenigstens in pharmakodynamischer Hinsicht aliphatische Eigenschaften zu.

Die Lagerung der Aminogruppe in  $\beta$ -Stellung im ac.-Tetrahydro-naphthalinmolekül hat für den physiologischen Effekt eine besondere Bedeutung, denn ac.-Tetrahydro- $\alpha$ -naphthylamin

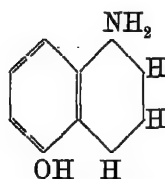
1) E. Bamberger, l. c. s. S. 379, Anm. 1.

2) S. 282.

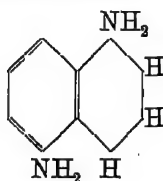


ist wirkungslos.

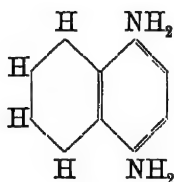
Ebenso sind wirkungslos das in der 1-Stellung eine Aminogruppe und am 5-Kohlenstoff ein Hydroxyl tragende ac-Tetrahydro-1-5-aminonaphthol



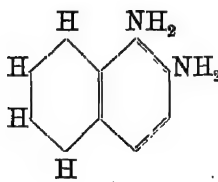
und das in der 1- und 5-Stellung je eine Aminogruppe tragende ac-Tetrahydro-1-5-naphthylendiamin



Erwähnt mag werden, daß die analogen Verbindungen mit aromatischem Charakter, das ar-1-4-Tetrahydronaphthylendiamin (I) und das ar-1-2-Tetrahydronaphthylendiamin (II)



I.



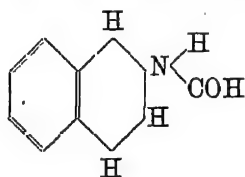
II.

gleichfalls wirkungslos sind.

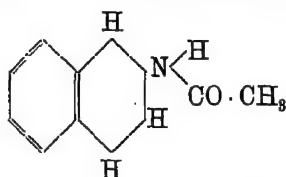
Durch Alkylierung der Aminogruppe nimmt die Wirksamkeit der ac.- $\beta$ -Aminoverbindung wesentlich zu. ac-Tetrahydromethyl- $\beta$ -naphthylamin ist nach jeder Richtung wirksamer als die nichtalkylierte Verbindung. Das Äthylderivat, das ac-Tetrahydroäthyl- $\beta$ -naphthylamin, steht in seiner Wirkungskraft gegenüber dem Blutdruck hinter dem Methylderivat zurück, wirkt aber stärker auf das Atmungszentrum.

Die Alkylierung des ar.- $\beta$ -Amins ist entsprechend dem oben Gesagten sympathomimetisch wirkungslos. Nachgewiesen ist es für ar-Tetrahydroäthyl- $\beta$ -naphthylamin und ar-Tetrahydrodimethyl- $\beta$ -naphthylamin.

Die Einführung von Säureresten<sup>1</sup> in die Aminogruppe hat nicht nur eine Aufhebung der Wirksamkeit, sondern zum Teil eine Umkehrung des Effektes zur Folge. ac.-Tetrahydroformyl- $\beta$ -naphthylamin

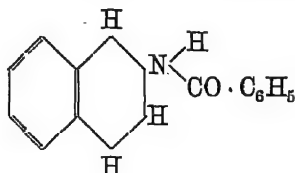


bewirkt Pupillenverengung (Myosis) und Temperatursenkung und ist indifferent für den Blutdruck. Das gleiche gilt für das Acetylderivat, das ac.-Tetrahydroacetyl- $\beta$ -naphthylamin,



bloß daß seine Wirkung etwas schwächer ist, dafür bewirkt es Senkung des Blutdruckes durch Erweiterung der Hautgefäße. Auf die Atmung und Herztätigkeit ist es wirkungslos. Die Krampfwirkung ist geringer als für das nichtacidylierte Produkt.

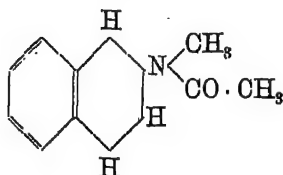
Das ac.-Tetrahydro-benzoyl- $\beta$ -naphthylamin



ist wirkungslos auf die Körpertemperatur, doch rührt dies jedenfalls nur von seiner außerordentlichen Schwerlöslichkeit und dementsprechenden Schwerresorbierbarkeit her.

Wird die Aminogruppe gleichzeitig alkyliert und acidyliert, so ergeben sich interessante Verhältnisse.

ac.-Tetrahydro-methyl-acetyl- $\beta$ -naphthylamin

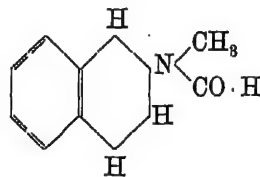


1) M. Cloetta und E. Waser, Über die Beziehungen zwischen Konstitution und Wirkung beim alicyclischen Tetrahydro- $\beta$ -naphthylamin und seinen Derivaten, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 73, 398 (1913).



zeigt beim Frosch keinen hervorspringenden Unterschied gegenüber dem reinen Acetylderivat. Die Wirkung der Acetylgruppe überwiegt also die der Methylgruppe und gibt den Ausschlag. Beim Kaninchen verhält es sich gegenüber der Körperwärme ebenfalls wie das reine Acetylderivat (temperaturherabsetzend), dagegen wirkt es auf die Pupille wie das nichtacetylierte Methylderivat (erweiternd), ebenso auf die Gefäße (kontrahierend). Desgleichen ist die Wirkung auf das Zentralnervensystem (motorische Erregung und Krampfbildung) die gleiche wie für das Methylprodukt. Es liegt also eine Kombination der Wirkung beider Monosubstitutionsprodukte vor. Diese ist so zu erklären, daß im Organismus ein Teil der Substanz verseift wird, und dadurch eine gewisse Menge des Methylderivates entsteht. Diese genügt nicht nur um die myotische Wirkung des Methylacetylderivates aufzuheben, sondern sie in das Gegenteil zu verwandeln, ebenso vorübergehend Gefäßkontraktion (im Kaninchenohr), Unruhe und Krämpfe hervorzurufen. Dagegen bleibt das weniger empfindliche Wärmeregulationszentrum unberührt, ja wird durch die überwiegende Menge der restierenden Acetylalkylverbindung im Sinne derselben beeinflusst. In Übereinstimmung mit dieser Erklärung zeigt das Methylacetylderivat direkt in den Konjunktivalsack eingeträufelt pupillenverengernde Eigenschaften. Im Froschkörper ist die Verseifungsfähigkeit geringer, daher prädominiert die Acylwirkung.

Das ac.-Tetrahydro-methyl-formyl- $\beta$ -naphthylamin



verhält sich gleich der eben erwähnten Verbindung, nur steht es quantitativ etwas hinter ihr zurück.

Das ac.-Tetrahydroäthyl-acetyl- $\beta$ -naphthylamin wirkt (beim Kaninchen) myotisch und temperaturherabsetzend, verhält sich also wie die nichtalkylierte Acetylverbindung. Es scheint also im Gegensatz zu der analogen methylierten Base (im Organismus des Kaninchens) keine Verseifung zu erleiden.

Die aufeinanderfolgende Injektion der erwähnten Derivate des ac.-Tetrahydro- $\beta$ -naphthylamins hat zu bemerkenswerten Feststellungen geführt, die hier kurz wiedergegeben werden mögen.<sup>1</sup> Wird die nichtsubstituierte Base ein zweites Mal injiziert, so bleibt beim Kaninchen die Blutdrucksteigerung aus, ja es resultiert unter Umständen eine Sen-

1) M. Cloetta und E. Waser, l. c. s. S 384, Anm. 1.

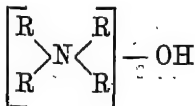
kung.<sup>1</sup> Wird nun ein Derivat, z. B. das Äthylderivat, zuerst injiziert und danach die Ausgangsbasis, so bewirkt diese wieder Steigerung, wogegen eine erneute Injektion wirkungslos ist oder Depression macht. Wird dagegen nach dem Äthylderivat die Methylverbindung injiziert, so resultiert wiederum Steigerung. Eine solche tritt aber nicht mehr ein, wenn die Äthylverbindung nach dem Methylderivat zugeführt wird. Damit die Präparate nacheinander Steigerung bewirken, ist es notwendig, daß sie in der Reihenfolge: Äthyl-, Methyl- und unsubstituierte Basis zugeführt werden. Wird zuerst letztere verwendet, so sind die beiden anderen wirkungslos, resp. bewirken eine Depression. Wird zuerst das Methylderivat zugeführt, so ist die Äthylverbindung wirkungslos, nicht aber die ursprüngliche Basis. Die Ausgangsbasis setzt also eine komplette Immunität, während das Methylderivat nur für sich selber und für das Äthylderivat die weitere Wirkung aufhebt. Das Äthylderivat schließt nur für sich selbst eine weitere Wirkung aus.

Nach Zufuhr der Ausgangsbasis ist auch das Acetylderivat wirkungslos.

Die disubstituierten Produkte, die Methylacetyl- und die Äthylacetylverbindung, bewirken primäre Senkung und sekundäre Steigerung des Blutdruckes, d. h. also zwei einander entgegengesetzte, aber zeitlich auseinanderliegende Wirkungen der beiden in dem Derivat vereinigten Substituenten: Alkyl und Acyl. Das ist wiederum so zu erklären, daß eine Verseifung im Körper stattgefunden hat. Die anfängliche Senkung rührt von der Acetylverbindung, resp. der intakten Verbindung her, wobei wie bei der Wirkung auf die Temperatur die Acetylgruppe die ausschlaggebende ist. Die Steigerung rührt vom abgetrennten Alkylderivat her.

#### f) Ammoniumbasen

Werden tertiäre Amine, wie überhaupt ganz allgemein tertiäre Stickstoffverbindungen, durch Angliederung eines weiteren Radikals in quaternäre Ammoniumverbindungen vom allgemeinen Typus:



übergeführt, so nimmt die Basicität außerordentlich stark zu. Diese Verbindungen kommen in ihrer basischen Stärke den Alkalihydroxyden gleich. Hand in Hand mit dieser Veränderung verschieben sich die pharmakodynamischen Eigenschaften: Es tritt die bei jenen oft nur

1) F. Pick, Über Beeinflussung der ausströmenden Blutmenge durch die Gefäßweite ändernde Mittel, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 42, 431 (1899). — Jonescu, l. c. s. S. 380, Anm. 1.

angedeutete, mitunter auch stärker ausgeprägte lähmende Wirkung auf die Endapparate der die Skelettmuskeln versorgenden motorischen Nerven in den Vordergrund. Die krampferregenden, reflexsteigernden und zentral-lähmenden Eigenschaften der tertiären Verbindungen bleiben erhalten, machen sich aber wegen des Überwiegens der ersteren nur wenig geltend und sind bei vielen Verbindungen überhaupt nicht ohne weiteres nachweisbar. Bei anderen dagegen, die nur schwache Wirkung auf die motorischen Nervenendapparate haben — als Beispiel mögen Trimethylphenylammoniumhydroxyd und Trimethyl-o-oxynaphthylmethylenammoniumhydroxyd angeführt werden —, kommt sie deutlich zum Ausdruck.

Einschaltend mag bemerkt werden, daß Tetramethylammoniumchlorid eine vorübergehende lähmende Wirkung auf die Atemtätigkeit hat. Diese rührt nicht von einer zentralen Wirkung her, sondern von einer peripheren Lähmung der die Respirationsmuskeln versorgenden Nervenfasern.<sup>1</sup> Es handelt sich also nicht um eine von der eben besprochenen prinzipiell verschiedene Wirkung.

Die erwähnte Lähmungsart bezeichnet man in hergebrachter Weise als Kurarelähmung, nach dem Effekt des aus verschiedenen Loganiaceen hergestellten amerikanischen Pfeilgiftes, an dem sie zuerst beobachtet wurde.

Die mit Kurare vergifteten Tiere zeigen eine allgemeine motorische Lähmung. Sie liegen vollkommen regungslos da und können sich auch auf schmerzhaft Reize hin, wie Stiche oder den faradischen Strom, nicht bewegen. Nach geringen Dosen erholen sie sich nach kürzerer oder längerer Zeit, nach größeren gehen sie infolge Lähmung der Respirationsmuskeln zugrunde. Kaltblüter, denen die Lungenatmung lange Zeit entbehrlich ist, gehen durch Herzstillstand ein. Die Nervenendlähmung ist im allgemeinen leichter beim Kaltblüter als beim Warmblüter auslösbar. Bei letzterem wird sie für viele Ammoniumbasen vermißt, wogegen dann eine zentrale Lähmung beobachtet wird.

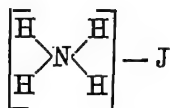
Letzterer Umstand gibt Anlaß, auf den Begriff der Kurarelähmung näher einzugehen. Nach der ursprünglichen Definition handelt es sich um eine rein periphere Wirkung in dem Sinne, daß nur die Nervenendapparate gelähmt werden, unter Intaktbleiben der nervösen Zentralapparate, so wie es für das Kuraregift eben der Fall ist. Damit läge eine besondere Art der Lähmung vor, die auf elektiven pharmakodynamischen Eigenschaften beruht, gewissermaßen eine besondere Qualität der lähmenden Faktoren, herrührend von besonders gearteten chemischen Eigenschaften des Angreifers, welche wohl auf die Peripherie, nicht aber auf das Zentrum eingestellt sind. In neuerer Zeit hat man eine

1) C. R. Marshall, On the mode of action of tetra-methyl-ammoniumchloride, Journ. of Physiol. 42, Procecd. of the Physiol. Soc. XXXVII (1901).

Reihe von Substanzen kennen gelernt, die neben peripherer auch zentrale Lähmung erzeugen, ja wir werden sehen, daß es solche gibt, die vorwiegend und primär zentral und erst sekundär, d. h. in einem späteren Stadium der Vergiftung peripher lähmen. Man hat diese Wirkung als „Kurarewirkung im erweiterten Sinne“ bezeichnet. Damit ist gesagt, daß das gleiche Gift peripher und zentral angreifen kann, und somit die periphere Lähmung nicht eine in sich abgeschlossene Erscheinung ist, die der zentralen in dem Sinne gegenüberzustellen ist, daß die sie erzeugenden Gifte ausschließlich sie auslösen, ohne zentral anzugreifen. Warum bei dem einen Gift die periphere Wirkung im Vordergrund steht, beim anderen die zentrale, ist nicht festgestellt. Es können Resorptionsverhältnisse eine Rolle spielen, andererseits aber auch chemische Affinitäten.

Die geschilderte Auffassung hat ihre Berechtigung namentlich vom allgemein biologischen Standpunkt aus. Dennoch fragt es sich, ob es zweckmäßig ist, die Bezeichnung „Kurarelähmung“ auf beide Arten von Lähmung auszudehnen. Eine Diskussion ist zunächst noch müßig, es bedarf genauerer Untersuchung und tieferen Eindringens unserer Erkenntnis in den Vorgang zu einer begründeten Entscheidung. Um nichts zu präjudizieren, soll hier nur von Endlähmung die Rede sein und zwischen primärer und sekundärer unterschieden werden. Unter ersterer ist rein periphere, unter letzterer periphere im Anschluß an zentrale verstanden.

Nach dem soeben Dargelegten wird die Nervenendlähmung durch die Angliederung vierer kohlenstoffhaltigen Radikale an ein Stickstoffatom bedingt. Diese Vorstellung muß dahin erweitert werden, daß die Gegenwart von vier Radikalen nicht durchaus erforderlich ist. Es genügen unter Umständen auch vier Wasserstoffatome. So hat Ammoniumjodid

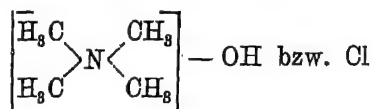


wenn auch nur schwache, Endwirkung. Stärker ist sie, wenn ein oder mehrere Wasserstoffatome durch Radikale ersetzt sind, und am stärksten, wenn es alle sind, d. h. die Wirkung steigt mit der Zahl der eintretenden Atomgruppen und erreicht ihre größte Intensität bei den tetrasubstituierten Verbindungen. Der Eintritt der kohlenstoffhaltigen Radikale bedingt also nur eine Steigerung der Wirksamkeit, nicht aber die Wirksamkeit selbst.

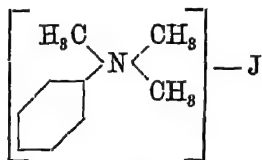
Wir haben sonach in der Angliederung von vier Radikalen bzw. Wasserstoffatomen an den Stickstoff den ausschlaggebenden Faktor für das Zustandekommen der Endlähmung zu suchen. Über die nähere

Ursache dieses Verhaltens ist noch nichts Sicheres ermittelt. Man ist versucht gewesen, der stereochemischen Konfiguration eine Rolle zuzuerkennen.<sup>1</sup> Doch läßt sich hieraus keine befriedigende Erklärung ableiten. Ein einseitiges Aufbauen auf diese Vorstellung wäre auch aus dem Grunde verfehlt, weil wir später sehen werden, daß es auch Verbindungen mit tertiärem Stickstoff gibt, denen Nervenendlähmungsvermögen innewohnt. Einleuchtender erscheint die Annahme, daß die Stärke der Basizität für die Wirkungsgröße entscheidend sei.<sup>2</sup> Wir kommen hierauf später zurück.

Für das Zustandekommen des Effektes ist es zunächst gleichgültig, welcher Natur die substituierenden Radikale sind. Es können aliphatische Reste sein: Methyl-, Äthyl-, Propyl-, Butyl- usw. -Gruppen. Z. B. Tetramethylammoniumhydroxyd bzw. -halogenid<sup>3</sup>



oder aromatische, wie in dem vom Dimethylanilin sich ableitenden Trimethylphenylammoniumhalogenid<sup>4</sup>



Auch von komplizierten Aniliden sich ableitende Farbbasen verhalten sich gleich, z. B. Methylgrün<sup>5</sup>, das Chlormethylat des Hexamethyl-p-rosanilins (Kristallviolett).

2 bis 4 mg lähmen einen Frosch im Verlauf von 10 bis 30 Minuten peripher vollständig. 0,03 g auf das Körperkilo wirken bei subkutaner Anwendung tödlich bei Kaninchen.

Auch andere Farbstoffe (Methylviolette) sind nach der gewöhnlichen Schreibweise quaternäre Ammoniumbasen, doch sind sie im Gegen-

1) S. Fränkel, Stereochemische Konfiguration und physiologische Wirkung, Ergebnisse der Physiol. 3, I, 307 (1904).

2) H. Meyer, Nerv- und Muskelgifte, Ergebnisse der Physiol. 1, II, 197 (1902).

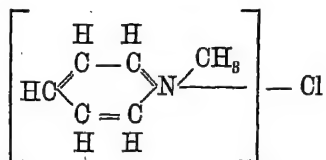
3) Rabuteau, Des effets toxiques des iodures de tétramethylammonium et de tetramylammonium, Compt. rend. de l'Acad. des sciences 76, 897 (1873). — Dufaux, Über die Wirkung des Tetramethylammoniumchlorids, Inaug.-Diss., Berlin (1888). — A. Jodlbauer, Über die Wirkung des Tetramethylammoniumchlorids, Arch. intern. de Pharmacodyn. 7, 183 (1900).

4) H. Hildebrandt, Zur Pharmakologie der Ammoniumbasen, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 53, 76 (1905).

5) H. Fühner, Kurarastudien, II. Die Wirkung des Methylgrüns, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 59, 161 (1908).

satz zu Methylgrün in alkalischer Lösung nicht beständig. Sie haben nur in Salzform Konstitution und Eigenschaften einer quaternären Base. In freier Form verhalten sie sich wie tertiäre Basen. Methylgrün zeigt hingegen auch in freier Form das Verhalten einer richtigen quaternären Ammoniumbase.

Des weiteren brauchen die substituierten Radikale nicht lauter voneinander getrennte Reste zu sein. Es kann der Stickstoff einem Ringsystem angehören, wie Pyridin, Chinolin<sup>1</sup>, oder Piperidin. Als Beispiel sei das Pyridinchlormethylat erwähnt,



Heterozyklische Verbindungen mit einem Stickstoffatom als Ringglied und ihre Derivate, zu welchen unter anderen die mit den verschiedensten physiologischen Eigenschaften ausgestatteten Pflanzenalkaloide (Chinin, Strychnin, Morphin) gehören, erlangen nach der Angliederung eines Alkylhalogenids alle gleichförmig peripher lähmende Wirkung.<sup>2</sup> Die so entstandenen Verbindungen bezeichnet man in Analogie zum Übergang von Amin in Ammonium in der Weise, daß man dem Namen der ursprünglichen Substanz den Suffix „ium“ angliedert: Piperidinium aus Piperidin, Koninium aus Koniin, Morphinium aus Morphin usw.

Die quaternären Basen bewahren, wie das aus dem eingangs des Kapitels Gesagten hervorgeht, neben dem neu erworbenen, sie auszeichnenden Charakter die Eigenschaften der unveränderten Alkaloide, wenngleich sie durch die Einwirkung auf die Nervenendigungen mehr oder weniger verdeckt sein können.

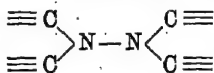
Beiläufig sei erwähnt, daß in der im Handel erhältlichen rohen Kuraredroge neben dem eigentlichen Kuraregift, dem Kurarin, eine auf die peripheren Nerven so gut wie unwirksame Base, das Kurin, vorkommt. Wird diese methyliert, so entsteht daraus eine dem Kurarin pharmakodynamisch gleichkommende Substanz, woraus man schließt, daß Kurin ein tertiäres Amin darstellt, das durch Alkylierung in die betreffende Ammoniumbase übergeht.<sup>3</sup>

1) Bochefontaine, Expériences pour servir à l'étude des propriétés physiologiques du chlorure d'oxéthylquinoléine-ammonium, Compt. rend. de l'Acad. des sciences 95, 1293 (1882).

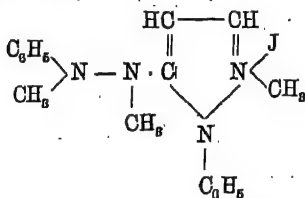
2) A. Crum Brown and Th. Fraser, On the connection between chemical constitution and physiological action, Trans. of the Roy. Soc. of Edinburgh 25, 53 (1868) u. 560 (1869) u. Journ. of Anat. and Physiol., 2. ser., Nr 11, 224. — Siehe auch Stockmann and Dott, Trans. of the Roy. Soc. of Edinburgh, 1889—90 u. Brit. med. Journ. (1891), I.

3) R. Boehm, Arch. f. Pharm. 235, 660 (1897).

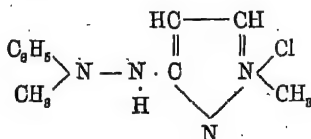
In neuerer Zeit wirft K. Kobert<sup>1</sup> die Frage auf, ob die Nervenendlähmung nicht auch durch die Angliederung von je zwei Radikalen an zwei miteinander verbundene Stickstoffatome, also die Verkettung von vier Kohlenstoffatomen mit einem aus zwei Stickstoffatomen bestehenden Komplex bedingt sein könne, nach dem Typus



Er stützt seine Ansicht auf den von ihm erhobenen Befund, daß das Jodmethylat des Methylphenylhydrazinopyrins



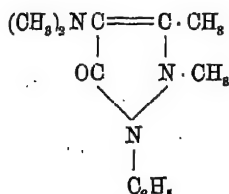
Endlähmung hervorruft, während das von ihm gleichfalls untersuchte salzsaure Salz des Methylphenylhydrazinopyrins



das im Hydrazinradikal nur drei an Stickstoff gebundene Radikale nebst einem Wasserstoffatom enthält, diese Wirkung nicht habe. Gegen diese Argumentation ist zu bemerken, daß ein sicherer Schluß aber wohl erst aus der Prüfung von Verbindungen hervorgehen dürfte, die bei gleichem Bau nicht noch in den substituierenden Radikalen quaternär gebundenen Stickstoff führen. Sowohl das Jodmethylat wie das Chlorhydrat des Methylphenylhydrazinopyrins enthält ein solches Stickstoffatom und es ist der Einwand nicht von der Hand zu weisen, daß vielleicht doch der quaternäre Stickstoff des Pyrazolkernes der Träger der Wirksamkeit sei. Dem Gegeneinwand, daß die nicht wirksame Chlorhydratverbindung ein fünfwertiges Stickstoffatom enthält, ist freilich Rechnung zu tragen. Es bliebe dann aber zu erklären, warum diese die chemisch konstitutionellen Bedingungen für die Endlähmung erfüllende Verbindung wirkungslos ist.<sup>2</sup> Der von Kobert gezogene Schluß dürfte auf jeden Fall bindender sein, wenn er

1) K. Kobert, Pharmakologische Versuche mit einigen 2-5-Pyrimiden, Zeitschr. f. exp. Path. u. Therap. 9, 614 (1911).

2) Nicht außer acht ist zu lassen, daß auch Pyramidon, das nur tertiär gebundenen Stickstoff enthält,

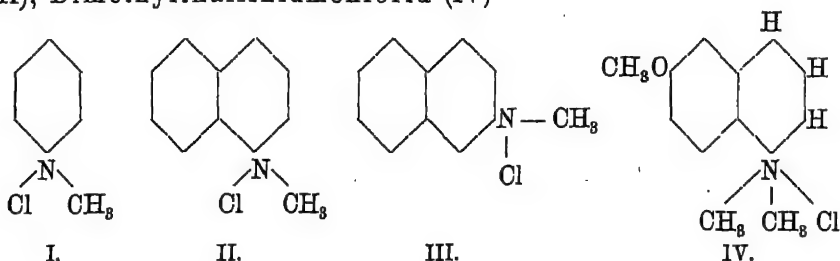


Endlähmungsvermögen hat.





ist jedoch nicht richtig. Die Gesetzmäßigkeit gilt wohl innerhalb einer und derselben Reihe, sie läßt sich aber nicht von einer Reihe auf die andere übertragen. So ist das molekular viel kleinere Methylnikotiniumsulfat weit weniger wirksam als das molekular größere Methylcinchoniniumsulfat. Ja in der Reihe Methylpyridiniumchlorid (I), Methylchinoliniumchlorid (II), Methylisochinoliniumchlorid (III), Dimethylthalliniumchlorid (IV)



verhält sich die Wirkungsintensität wie 1:2,5:3,75:25<sup>1</sup>, wächst also mit steigender Molekulargröße.<sup>2</sup>

Aus dem Dargelegten ist zu entnehmen, daß die Molekulargröße an und für sich jedenfalls nicht das Ausschlaggebende Moment für die Wirkungsintensität ist, sondern es läßt sich nur sagen, daß innerhalb gewisser Reihen die mit niedrigeren aliphatischen Radikalen versehenen Verbindungen wirksamer sind als die mit höheren. Dabei scheint sich eine der Richardsonschen Regel entgegengesetzte Gesetzmäßigkeit zu ergeben, indem mit steigender Reihe vom Methyl über das Äthyl zum Propyl und Butyl eine Abnahme der Wirksamkeit erfolgt. Es wäre interessant, das Verhalten in noch anderen Reihen zu prüfen.

In folgender Tabelle ist eine Anzahl von Substanzen zusammengestellt mit den entsprechenden Werten in Grammen, welche notwendig sind, um bei mittelgroßen Fröschen eben deutliche Nervenendlähmung auszulösen.

Substanz	Völlige Lähmung eines mittelgroßen Frosches durch
Kurarin . . . . .	0,000005
Valeryltrimethylammoniumhydroxyd . . . . .	0,00001
Tetramethylammoniumhydroxyd . . . . .	0,00005
Nitrosocholin . . . . .	0,0001
Benzylstrychniniumbromid . . . . .	0,0006

1) C. G. Santesson, Versuche über die Nervenendwirkung methylierter Pyridin-, Chinolin-, Isochinolin- und Thallinverbindungen, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 35, 23 (1894).

2) Die Molekulargewichte sind für Methylpyridiniumchlorid 129,4, für Methylchinolinium- und das isomere Methylisochinoliniumchlorid 179,4 und für Dimethylthalliniumchlorid 237,4. Diese Zahlen verhalten sich zueinander wie 1:1,4:1,75.

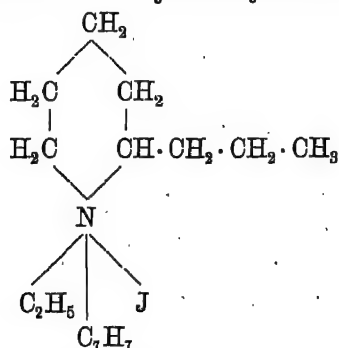
Substanz	Völlige Lähmung eines mittelgroßen Frosches durch
Methylatropiniumbromid . . . . .	0,0008
Methylstrychniniumsulfat . . . . .	0,0008
Benzylatropiniumbromid . . . . .	0,001
Benzylbruciniumbromid . . . . .	0,0015
Äthylbenzylkoniniumjodid . . . . .	0,0015
Iscamylkoniniumjodid . . . . .	0,002
Äthylstrychniniumsulfat . . . . .	0,0025
Methylbruciniumjodid . . . . .	0,0025
Äthylbruciniumsulfat . . . . .	0,0025
Methylcinchoniniumsulfat . . . . .	0,0026
Äthylallylkoniniumjodid . . . . .	0,0027
Tetraäthylammoniumchlorid . . . . .	0,0035
Tetrapropylammoniumchlorid . . . . .	0,0035
Dimethylphenylbenzylammoniumchlorid . . . . .	0,0035
Propylbenzylkoniniumjodid . . . . .	0,0038
Äthylbenzylkonhydriniumjodid . . . . .	0,0039
Amylcinchoniniumjodid . . . . .	0,005
Butylbenzylkoniniumjodid . . . . .	0,0064
Benzylnikotinumdijodid . . . . .	0,03
Cholin . . . . .	0,05
Benzylatropiniumjodid . . . . .	0,06
Methylnikotiniumsulfat . . . . .	0,1
Äthylnikotiniumjodid . . . . .	0,15
Äthylnikotiniumsulfat . . . . .	0,2

Wie ersichtlich, schwanken die erforderlichen Mengen innerhalb sehr weiter Grenzen. Die wenigst wirksame Substanz hat eine ca. 50 000 mal geringere Giftigkeit als Kurarin, während die nebst ihm wirksamste bloß um etwa die Hälfte hinter ihm zurücksteht. Die Schwankungen zwischen den einzelnen Substanzen bewegen sich somit innerhalb des 20 000 fachen Betrags des niedrigsten Wertes. Aus den beträchtlichen Abweichungen läßt sich wohl als das Plausibelste entnehmen, daß die konstitutionelle Konfiguration des substituierenden Radikals mit das Entscheidendste ist. Auf was es freilich dabei ankommt, welche Gruppierungen von Einfluß sind, ist aus dem bisher Ermittelten nicht zu ersehen.

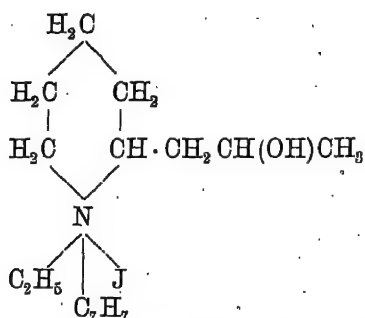
Es ist hier der Ort, auf das Verhalten einer besonderen Kategorie von quaternären Ammoniumbasen hinzuweisen.

Es ist bekannt, daß quaternäre Ammoniumverbindungen, wenn die fünf an den Stickstoff gebundenen Radikale voneinander verschieden sind, in zwei isomeren Formen auftreten. Es handelt sich um eine durch die sterische Natur des Stickstoffatoms hervorgerufene Isomerieerscheinung. Die isomeren Verbindungen unterscheiden sich durch Schmelzpunkt, Löslichkeit, optisches Drehungsvermögen und Kristall-

form.<sup>1</sup> Es hat sich nun herausgestellt, daß diesen physikalischen Unterschieden, wie das auch bei den vom Kohlenstoff ausgehenden optischen Isomeren der Fall ist, solche in ihren physiologischen Eigenschaften entsprechen. Die Endlähmung beider ist bezüglich ihrer Intensität wesentlich verschieden.<sup>2</sup> Von den beiden N-Äthylbenzylkoniniumjodiden



hat die höher schmelzende (Base „β“) sowohl gegenüber dem Frosch wie dem Kaninchen eine fast doppelt so starke „Giftwirkung“<sup>3</sup> als die niedrig schmelzende (Base „α“). Gleiches ist festgestellt für die beiden Isomeren des N-Propylbenzyl-, N-Butylbenzyl-, N-Isoamylbenzyl- und N-Äthylallylkoniniumjodids. Endlich finden sich die gleichen Verhältnisse bei den Isomeren des N-Äthylbenzylkonhydriniumjodids<sup>4</sup>



wenngleich der Unterschied in der Wirkung hier nur gering ist. Beim N-Propylbenzylkonhydriniumjodid ist sogar das Verhältnis umgekehrt, indem dort die β-Base weniger giftig ist als die α-Base. Beim N-Isoamylbenzylkonhydriniumjodid findet sich wieder das gleiche Verhältnis wie bei den Koniniumverbindungen.

1) M. Scholtz, Arch. d. Pharm. 242, 468 (1904), Ber. d. deutsch. chem. Gesellsch. 37, 3627 (1904) und ebenda 38, 595 (1905).

2) H. Hildebrandt, Zur Pharmakologie der Ammoniumbasen, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 53, 76 (1905).

3) Leider ist nur von „Giftwirkung“ die Rede, die Art der Wirkung aber nicht präzisiert.

4) M. Scholtz und P. Pawlicki, Ber. d. deutsch. chem. Gesellsch. 38, 1289 (1905).

In jeder der homologen Reihen vermindert sich mit steigendem Molekulargewicht die Giftwirkung. Von der  $\alpha$ -Verbindung betragen die Dosen, welche eben ausreichen, um bei mittelgroßen Fröschen Lähmung zu erzeugen, für Äthylbenzylkoniniumjodid 2,6 mg, für die Propylverbindung 4,6 mg und für die Butylverbindung 7,2 mg. In der  $\beta$ -Reihe sind die resp. Dosen 1,5 mg, 3,8 mg und 6,4 mg. Ein abweichendes Verhalten zeigen die Isoamylderivate, deren Giftigkeit die der Propyl- und Butylderivate bedeutend übertrifft und der der Äthylverbindungen nahezu gleichkommt. Die eben wirksamen Dosen betragen 2,4 mg bzw. 2 mg. Bei den Äthyl- und Propylderivaten des Konhydrins ist nur bezüglich der hochschmelzenden Körper ein erheblicher Unterschied nachzuweisen. Dagegen zeigen beide Isoamylderivate gegenüber den Äthylverbindungen eine wesentliche Verminderung der Giftwirkung.

Die Körper zeigen alle eine erheblich größere Giftigkeit als Koniin und N-Äthylkoniin.

Es mag erwähnt werden, daß die optisch aktiven Formen noch anderer, ähnlicher Verbindungen dargestellt, physiologisch aber noch nicht geprüft worden sind. Es sind dies das Isobutylpropyläthylmethylammoniumchlorid<sup>1</sup>, das  $\alpha$ -Benzylphenylallylmethylammoniumjodid<sup>2</sup> und das Phenylbenzylmethyläthylammoniumjodid.<sup>3</sup> Es wäre interessant, zu prüfen, ob beide Isomeren der angeführten Verbindungen verschieden starkes Nervenendlähmungsvermögen besitzen.

Wir haben gesehen, daß die Anlagerung von vier kohlenstoffhaltigen Radikalen an ein Stickstoffatom das Zustandekommen der Nervenendlähmung in hohem Maße begünstigt. Es ist nun interessant, daß der Stickstoff als solcher für dieses pharmakologische Verhalten nicht durchaus erforderlich ist. Verbindungen von gleichem Bau wie Ammoniumbasen, aber mit dem Unterschiede, daß sie an Stelle des Stickstoffs ein Phosphor-, Arsen-, Antimon- oder auch Jod- oder Schwefelatom enthalten, zeigen den gleichen Effekt. Man spricht von Phosphonium-, Arsonium-, Stibonium-, Jodonium- und Sulfonium-(Sulfin-)basen.<sup>4</sup> Allen ist gemein, daß sämtliche Hauptvalenzen des Metalloids

1) J. A. Le Bel, Sur la dyssymétrie et la création du pouvoir rotatoire dans les dérivés alcooliques du chlorure d'ammonium, *Compt. rend. de l'Acad. des sciences* 112, 724 (1891). — Derselbe, Asymmetrischer Stickstoff, *Ber. d. deutsch. chem. Gesellsch.* 33, 1003. — Siehe auch Wedekind, *Zeitschr. f. physiol. Chem.* 45, 235 (1903).

2) Pope und Peachy, *Jour. chem. Soc.* 15, 192 (1899).

3) Jones, *Proc. chem. Soc.* 20, 6 (1904).

4) Rabuteau, Effets et mode d'élimination de l'iode de tétréthylarsonium de zinc et de cadmium, *Compt. rend. de la Soc. de Biol.* (1882) 127, 195, 409, 443. — Vulpian, Sur l'action physiologique de l'iode de phosphétyle, *Arch. de Physiol. norm. et path.* I, 472. — E. Bürgi, Über Tetramethylarsoniumjodid und seine pharmakologische Wirkung, *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.* 56, 101 (1906). — R. Gottlieb, Physiologisches Verhalten der Jodoniumbasen, *Ber. d. deutsch. chem. Ges.* 27, 1599 (1894).

mit kohlenstoffhaltigen Radikalen besetzt sind resp. daß nach der gewöhnlichen Anschauung es sich um ein Metalloidatom handelt, um welches kohlenstoffhaltige Radikale gelagert sind.<sup>1</sup> Hieraus schließt man, daß für das Zustandekommen der Wirkung weniger die Natur des zentralen Atoms, als die Angliederung von Radikalen resp. die Gruppierung dieser um ein zentrales Atom in Frage kommt. Chemisch tragen alle diese Verbindungen den Charakter der Ammoniumbasen.

Ist nun die Wirkung all dieser Basen qualitativ die gleiche, so zeigen sie doch im Vergleich zu den Ammoniumbasen und unter sich erhebliche quantitative Unterschiede. Die Phosphonium- und Arsoniumbasen stehen an Wirkungsintensität hinter den Ammoniumbasen beträchtlich zurück.<sup>2</sup> Für beide läßt sich eine periphere Wirkung überhaupt nur am Frosch nachweisen, ja sie ist sogar unter Umständen auch dort nicht nachweisbar<sup>3</sup>, während die zentrallähmende Wirkung am Säugetier ausgesprochen ist. Es ist also das zentrale Metalloidatom doch nicht ganz ohne Einfluß auf die Wirkung, wenigstens auf ihre Quantität.

Um einen mittelgroßen Frosch zu paralysieren, sind 0,001 g Tetraäthylphosphoniumjodid erforderlich, von Tetraäthylarsoniumjodid 0,005 g, vom Tetramethylarsoniumjodid 0,02 g. Es ist also bedeutend weniger wirksam als die Äthylverbindung. Die letale Dosis beim Kaninchen beträgt für das Tetramethylarsoniumjodid 0,5 g auf das Körperkilo. Für das Tetraäthylarsoniumjodid 0,15 g. Auch hier übertrifft also die Aktivität der Äthylverbindung die des Methylderivats. Der Tod erfolgt durch Atemstillstand. Von den Jodoniumsalzen ist salzsaures Diphenyljodonium,  $(C_6H_5)_2J \cdot Cl$ , untersucht. 0,02 bis 0,03 g lähmen einen Frosch total. Beim Warmblüter (Kaninchen) ruft die Substanz zentrale Lähmung (Rückenmark und Medulla oblongata) hervor und führt nach Gaben von 0,08 g pro Kilo durch Atemstillstand zum Tode.<sup>4</sup>

Von den Sulfinbasen ist Trimethylsulfinhydrin  $(CH_3)_3S \cdot OH$  untersucht. Es kommt den Arsoniumbasen gleich.

Von besonderem Interesse ist, daß Nervenlähmung von einer Reihe von Platin-, Kobalt-, Rhodium- und Chromammoniakverbindungen hervorgerufen wird.<sup>5</sup> Diese Substanzen haben mit den Ammoniumbasen

1) Die Phosphonium-, Arsonium- und Stiboniumbasen enthalten vier Radikale  $(R_4 \cdot P \cdot OH)$ , die Sulfoniumbasen drei  $(R_3 \cdot S \cdot OH)$ , die Jodoniumbasen zwei  $(R_2 \cdot J \cdot OH)$ .

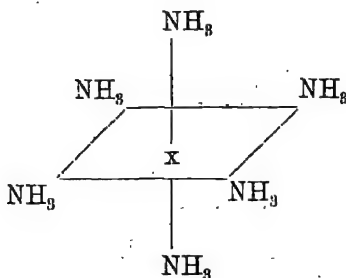
2) W. Lindemann, Zur Toxikologie der organischen Phosphorverbindungen, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 41, 191 (1898).

3) S. Gornaja, Über Tetraäthylarsoniumjodid und seine pharmakologische Wirkung, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 61, 76 (1909).

4) Gottlieb, l. c. S. 396, Anm. 4.

5) F. Hofmeister, Über die physiologische Wirkung der Platinbasen, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 16, 393 (1883). — J. Bock, Über die Wirkung der Kobalt-, Rhodium- und Chromammoniakverbindungen auf den tierischen Organismus, ebenda 52, 1 (1905). — A. Oswald, Die physiologische Wirkung der Metallammoniake und verwandter Verbindungen, Biochem. Zeitschr. 127, 156 (1922).

strukturell den Umstand gemein, daß eine Anzahl Radikale um ein Zentrum gruppiert sind, wozu letzteres hier sowohl ein Metall- wie Metalloidatom sein kann. Die Radikale bestehen jedoch im Gegensatz zu den Ammoniumbasen nicht aus Kohlenstoffverbindungen, sondern aus Ammoniakresten.<sup>1</sup> Räumlich stellt man die Struktur nach folgendem Schema dar:



(das x bedeutet ein Metall- bzw. Metalloidatom).

Während also bei den Ammoniumbasen der Stickstoff das Zentrum ausmacht, um das sich die Radikale gruppieren, befindet er sich hier in den peripheren Gruppen. Aus dem physiologisch gleichen Verhalten beider Arten von Verbindungen darf man annehmen, daß in der konstitutionellen Anordnung und in ihrem Gehalt an Stickstoff die Ursache der Endlähmung zu suchen ist, wobei es gleich ist, ob sich der Stickstoff im Zentrum oder an der Peripherie des Moleküls befindet. Nur werden wir sehen, daß in letzterem Falle mehrere Stickstoffatome zum Hervorbringen des spezifischen physiologischen Effektes erforderlich sind, während im ersteren ein einziges dazu genügt. Es soll ausdrücklich betont werden, daß das Ammoniak nicht ionisiert ist, daß der ganze Komplex ein Kation darstellt, das sich mit Anionen zu Salzen verbindet.

Die von den genannten Verbindungen hervorgerufenen Effekte sind sowohl beim Warm- wie beim Kaltblüter zentrale Erregung und danach zentrale Lähmung, der sich sekundär Nervenendlähmung anschließt.<sup>2</sup> Diese Erscheinungen zeigen sich am stärksten bei jenen Verbindungen, bei denen alle Hauptvalenzen des zentralen Metall- bzw. Metalloidatoms mit Ammoniakradikalen besetzt sind, bei den Hexaminplatin-, Kobalt-, Rhodium- und Chromsalzen  $[X(NH_3)_6]$ . Ist die Dosis nicht zu groß, z. B. 0,1 g auf das Kilogramm Frosch, so erholen sich die Tiere wieder von der Lähmung, um dann von faszikulären Muskelzuckungen und klonischen Krämpfen, gesteigerter Reflexerregbarkeit befallen zu werden, unter denen sie nach Tagen zugrunde gehen können. Bei größeren Dosen

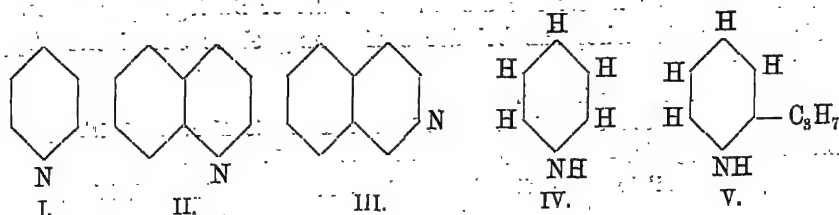
1) Obschon diese Verbindungen kohlenstofffrei sind und somit nicht in das uns beschäftigende Gebiet gehören, sollen sie dennoch in Betracht gezogen werden, weil ihr Verhalten Aufschlüsse über das Wesen der hier zu erörternden Frage geben kann.

2) A. Oswald, l. c. s. S. 397, Anm. 5.

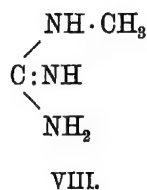
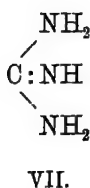
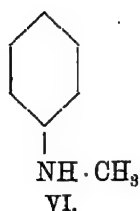
(0,4 bis 0,5 g auf das Kilo Frosch, 0,01 bis 0,05 g beim Warmblüter) tritt nach kurzer Zeit der Tod ein. Die Muskelzuckungen werden schon durch Dosen ausgelöst, die noch keine Endlähmung hervorrufen. Es ist nicht ausgeschlossen, daß sie von abgespaltenem Ammoniak herrühren.

Wird in den Hexamminverbindungen ein Ammoniakrest durch einen anderen Radikal ersetzt, z. B. ein Chloratom oder eine Nitrogruppe oder ein Wassermolekül, so nimmt die Wirksamkeit ab. Chloro- resp. Nitro- oder Aquopentamminmetallchlorid oder -nitrat,  $[X(H_2O)(NH_3)_5]$ , hat die gleichen Eigenschaften wie die Hexamminverbindung, aber viel schwächer. Bei den Tetramminen sind sie noch schwächer, bei den Triamminen nur noch ganz schwach und bei den Diamminen gleich Null. Diese Verhältnisse erinnern an die der Alkylammoniumbasen, bei denen Endlähmung meist auch erst bei vierfacher Alkylierung zu finden ist. Es spielen also auch nach dieser Richtung die Ammoniakreste die gleiche Rolle, wie dort die Alkylreste. Zu bemerken ist, daß kein Unterschied zwischen den Kobalt-, Rhodium-, Platin- und Chromverbindungen besteht, und zwar auch in quantitativer Richtung nicht. Daraus ist zu entnehmen, daß es eben die chemische Konstitution der Verbindungen in ihrer Gesamtheit ist, welche für die Wirksamkeit entscheidend ist, und daß die anorganische Komponente des Komplexes nur eine untergeordnete Rolle spielt. Diesem Umstande entsprechend macht sich denn auch eine Metallwirkung gar nicht geltend, die Verbindungen haben keine lokale Ätz- oder Reizwirkung. Auch ist ihr Geschmack weder ätzend noch metallisch.

Wir haben gesehen, daß das Nervenendlähmungsvermögen in hohem Grade vom Typus der Stickstoffverbindungen abhängig ist. Ausschließlich an ihn gebunden ist es nicht. Wir haben früher erwähnt, daß auch Verbindungen mit tertiär gebundenem Stickstoff es besitzen, so Methyl- und Trimethylamin. Das gleiche ist festgestellt für Pyridin (I), Chinolin (II), Isochinolin (III), Piperidin (IV) (und höhere zyklische Imine und Isoxime), Koniin (V), N-Methylanilin (VI), Guanidin (VII), Methylguanidin (VIII)<sup>1</sup> usw.



<sup>1</sup>) C. G. Santesson und O. Kornaen, Über die Curarewirkung einiger einfacher Basen, Skand. Arch. f. Physiol. 10, 201 (1900).



Alle diese Verbindungen zeigen die Eigenschaft in ziemlich ausgesprochenem Grade. Wir werden bei der Besprechung derselben darauf zurückzukommen haben. Sind die Dosen klein, so gibt sich die lähmende Wirkung nur in gesteigerter Erschöpfbarkeit der peripheren Nerven kund, bei größeren ohne weiteres durch mindere Ansprechbarkeit, z. B. auf den elektrischen Strom. Bei allen Verbindungen handelt es sich, worauf ausdrücklich hingewiesen werden soll, um sekundäre motorische Endlähmung.<sup>1</sup>

Wir wollen noch anführen, daß außer für die erwähnten noch für andere Verbindungen eine Steigerung der Ermüdbarkeit der peripheren motorischen Nervenendigungen festgestellt ist, dahin gehören z. B. Strychnin und Brucin<sup>2</sup>), die beide gleichfalls Derivate von tertiären Stickstoffverbindungen sind.

Bei allen diesen Körpern steigt, um das nochmals zu betonen, das Endlähmungsvermögen beträchtlich an, wenn sie durch Alkylierung in quaternäre Verbindungen übergeführt werden. N-Methylpyridiniumchlorid ist viermal wirksamer als Pyridin und zeigt den Effekt in viel kürzerer Zeit als letzteres. N-Methylchinoliniumchlorid ist zehnmal wirksamer als Chinolin, desgleichen das Isochinoliniumsalz. Das N-methylierte Thallinsulfat hat ca. 25mal größere Wirkungskraft als das nichtsubstituierte, und seine Wirkung dauert dreimal länger an usw. Aus all dem ist zu ersehen, daß die quaternäre Bindungsweise des Stickstoffs eine besonders günstige Bedingung für das Zustandekommen der Nervenendlähmung darstellt.<sup>3</sup> Sie ist aber nicht das ausschließliche Angebinde dieser Bindungsweise.<sup>4</sup>

Beiläufig sei gesagt, daß das Verhalten der Ammoniumbasen uns ein Beispiel mehr liefert für die im Laufe dieser Darlegungen schon oftmals betonte Tatsache, daß bei der Umformung eines chemischen Typus

1) Eigene Untersuchungen.

2) C. G. Santesson, Einige Bemerkungen über die Nervenendwirkungen von Brucin und Strychnin, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 35, 57 (1895).

3) Vgl. J. Tillie, Über die Wirkung des Curare und seiner Alkaloide, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 27, 1 (1890). — G. Santesson, l. c. s. Anm. 2.

4) Es mag erwähnt werden, daß auch stickstofffreie Substanzen der Kampfergruppe und Kampfer selbst beim Frosch Nervenendlähmungsvermögen haben. Hier handelt es sich um den Ausdruck einer besonderen Konfiguration.



nicht neue dynamische Eigenschaften zum Vorschein kommen, sondern die vorhandenen werden nur modifiziert bzw. intensiviert.

Was bedingt nun die Nervenendlähmungsfähigkeit resp. deren Steigerung bei den quaternären Basen? Man hat sie einmal in der Verwirklichung gewisser physikalisch-chemischer Bedingungen erblicken wollen<sup>1</sup>, vor allem in der stärkeren Basizität. In der Tat läßt sich eine zunehmende Ionisierungstendenz mit zunehmender Intensität des Endlähmungsvermögens beobachten. So steht das weniger basische Trimethylamin in seiner Wirksamkeit hinter dem stärker basischen Monomethylamin zurück. Das noch stärker basische Tetramethylammoniumhydroxyd ist beiden überlegen. Das an Stelle eines Methyls eine Oxyäthylgruppe enthaltende Cholin, das Oxyäthyltrimethylammoniumhydroxyd, hat nur geringe Basizität und ebenso nur geringes Endlähmungsvermögen. Das durch Oxydation daraus entstehende Betain, welches infolge seiner „inneren Salz- bildung“ zu den schwächsten Basen gehört, ist pharmakologisch nahezu indifferent, trotzdem es gleich Cholin und Tetramethylammoniumhydroxyd ein quaternär am Kohlenstoff gebundenes Stickstoffatom enthält.

Die gleichen Beobachtungen lassen sich an den Metallammoniakverbindungen machen. Diejenigen erzeugen die stärkste Endlähmung welche die größte Zahl Ammoniakreste enthalten, die auch die stärksten Basen sind. Ebenso bestehen zwischen Pyridin und Piperidin große Unterschiede, sowohl in ihrer Basizität, als entsprechend in der Stärke ihres Endlähmungsvermögens.<sup>2</sup> Weiterhin zeigt Guanidin, das ein starkes Endlähmungsgift ist, stark basische Eigenschaften, es steht dem Tetramethylammoniumhydroxyd nahe, das bekanntlich Kali und Natron an basischer Stärke beinahe gleichkommt. Guanidin und Methylguanidin verlieren beim Übergang in Kreatin (Methylguanidinessigsäure) mit den stark basischen Eigenschaften auch das Endlähmungsvermögen.

Trotz der vielfach beobachteten Parallelität zwischen Stärke der Basizität und Intensität des Endlähmungsvermögens scheint es nicht zugänglich zu sein, in ersterer die Ursache ihrer physiologischen Wirksamkeit zu erblicken, es kann sich wohl höchstens um eine notwendige Vorbedingung handeln. Denn sonst wäre nicht einzusehen, warum nicht auch die stark ionisierten anorganischen Basen, Natron und Kali, sie nicht auch hätten.<sup>3</sup>

1) H. Meyer, Nerv- und Muskelgifte, Ergebnisse der Physiol. 1. I, 200 (1902). — H. Fühner, Curarestudien, I. Die periphere Wirkung des Guanidins, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 58, 1 (1908).

2) Santesson und Koraen, l. o. s. S. 399, Anm. 1.

3) Die Ammonium- und starken organischen Basen zeigen in mancher Hinsicht den anorganischen Alkalien ähnliche physiologische Eigenschaften, so das leichte Übergehen in den Harn, die geringere Giftigkeit vom Magen aus als bei subkutaner Applikation. Dies ist auf die Identität der physikalisch-chemischen Eigenschaften beider Körperklassen zurückzuführen.

Als Beispiel dafür, daß die Basizität nicht das entscheidende Moment ist, mag das Zurückgehen des Endlähmungsvermögens beim Übergang von Tetramethyl- zum Tetraäthylammoniumhydroxyd angeführt werden, das bedeutender ist als der Unterschied in der Basizität beider Produkte.

Wir müssen also immer noch in der Konfiguration der Substituenten einen wesentlichen Faktor für die Verschiedenheit der Wirkungsintensität der einzelnen Verbindungen erblicken.

Es sei noch angeführt, daß verschiedene nervenendlähmende Substanzen die Eigenschaft haben, vor oder nach der Lähmung die motorischen Nervenendigungen zu erregen. Das gilt z. B. für das Guanidin, das die Nervenenden zuerst erregt und nachher erst lähmt, desgleichen für Tetramethylammoniumchlorid und Tetraäthylammoniumjodid. Wir sehen somit auch hier ähnliche Beziehungen zwischen Erregung und Lähmung, wie bei anderen Stickstoffverbindungen.

Von besonderem Interesse, namentlich in allgemeinbiologischer Hinsicht, ist die Tatsache, daß die durch Guanidin hervorgerufenen Zuckungen, in ähnlicher Weise wie die durch Natriumionen erzeugten durch zweiwertige Kationen (Kalzium, Magnesium usw.) aufgehoben werden. Es handelt sich somit um eine Wirkung des Guanidiniumions (s. Abschn. a).

Wir wollen noch anführen, daß auch tertiäre Verbindungen eine erregende, und zwar unmittelbar erfolgende Wirkung auf die Muskulatur haben, ähnlich wie die aliphatischen Ammoniumbasen. Das ist z. B. nachgewiesen für Koniin und Piperidin, nicht aber für Pyridin und Chinolin.<sup>1</sup>

Den aliphatischen Ammoniumbasen wohnt neben der besprochenen Fähigkeit gegenüber den die Skelettmuskulatur versorgenden motorischen Nerven das Vermögen inne, die dem parasympathischen System zugehörigen Nervenfasern, resp. ihre peripheren Endigungen zu erregen. Wir sprechen von parasympathomimetischen Eigenschaften.

Das parasympathische Nervensystem umfaßt den dritten Hirnnerven (Nervus oculomotorius), den zehnten Hirnnerven (Nervus vagus) und den vom kaudalen Ende des Rückenmarkes ausgehenden Nervus pelvici. Die Organe, welche diese Nerven innervieren, sind der Pupillenverengerer (Musculus sphincter pupillae), der Akkomodationsmuskel des Auges (Musculus ciliaris), das Herz, alle eigentlichen Drüsen (die Eingeweide-, Tränen-, Speichel- und Schweißdrüsen), die Lungen, die Muskulatur der Magen- und Darmwand, der Harnblase und des Uterus.

Die Erregung des Nervus oculomotorius erzeugt eine Verkleinerung der Pupille (Myosis). Der Nervus vagus führt sowohl motorische Fasern, also solche, deren Erregung Bewegung hervorruft, wie auch inhibitorische, d. h. solche, deren Erregung Bewegungshemmung auslöst. Zu letzteren gehören die das Herz versorgenden Fasern. Erregung des Herzastes des Vagus führt darum zur Verlangsamung der Herztätigkeit bis zum Stillstand (kardioinhibitorische Wirkung), der in Diastole erfolgt. Motorische

1) H. Fühner, Über den Antagonismus Nikotin-Kurare, Pflügers Arch. 129, 107 (1909).

Fasern begeben sich nach der Magen- und Darmwand. Erregung derselben führt zu Erbrechen und gesteigerter Peristaltik. Erregung der sekretorischen Vagusfasern bewirkt Speichel- und Tränenfluß und Schweißabsonderung, sowie wohl auch Sekretion der Eingeweidedrüsen. Der Nervus pelvici führt zur Kontraktion der Harnblase und des Uterus. Alle diese Wirkungen lassen sich durch parasympathikuslähmende Substanzen, z. B. Atropin, aufheben.

Die hervorstechendsten, von den Ammoniumbasen ausgelösten klinischen Symptome sind Pupillenverengung, Verlangsamung der Herztätigkeit bis zum Stillstand, gesteigerte Peristaltik, Tränen- und Speichelfluß.

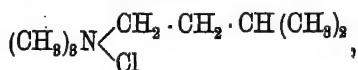
Die häufigst untersuchte und auch schon am längsten bekannte Eigenschaft ist die Wirkung auf das Herz. Sie ist für das Muskarin, das Gift des Fliegenpilzes (*Amanita muscaria*), zuerst erkannt worden, und wird darum in der Pharmakologie als Muskarinwirkung bezeichnet. Diese Bezeichnung ist zu eng, weil sie nicht allein dem Muskarin zukommt.

Außer der parasympathoexcitatorischen Wirkung wohnt den aliphatischen Ammoniumbasen eine direkt erregende Wirkung auf die Muskelsubstanz inne, welche zu einer Erhöhung ihres Tonus führt.

Parasympathomimetische Eigenschaften finden wir einmal beim Tetramethylammoniumchlorid,  $(\text{CH}_3)_4\text{N} \cdot \text{Cl}$ . 0,6 mg auf 100 g Frosch genügen, um das Herz in Kürze zum diastolischen Stillstand zu bringen. In kleineren Dosen zeigt es die für die Ammoniakderivate charakteristischen reflexsteigernden, krampferregenden und zentrallähmenden Eigenschaften. 0,3 mg auf das Körperkilo intravaskulär beigebracht erzeugen beim Kaninchen vorübergehende Abnahme der Frequenz und Stärke der Atmung, Sinken des Blutdruckes durch Gefäßmuskellähmung und Verlangsamung und Großwerden des Pulses. Auf 1 bis 2 mg sind alle diese Effekte viel stärker.<sup>1</sup> 0,007 g auf das Körperkilo bringen die Respiration zum Stillstand. Für diesen Körper ist die direkte tonussteigernde Wirkung auf die Muskulatur erwiesen.<sup>2</sup>

Tetraäthylammoniumchlorid,  $(\text{C}_2\text{H}_5)_4\text{N} \cdot \text{Cl}$ , und Triäthylmethylammoniumchlorid,  $(\text{C}_2\text{H}_5)_3\text{N} \begin{smallmatrix} \text{CH}_3 \\ \text{Cl} \end{smallmatrix}$ , stehen hinter der Methylverbindung zurück. Gaben von 0,025 g auf das Kilo erzeugen keine merklichen Veränderungen.<sup>3</sup>

Isoamyltrimethylammoniumchlorid,

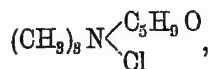


1) A. Jodlbauer, I. o. s. S. 389, Anm. 3. — E. Formánek, Über die Einwirkung des Tetramethylammoniumchlorids auf den Blutkreislauf, Arch. internat. de Pharmacodyn. 9, 483 (1901).

2) R. Boehm, Über Wirkungen von Ammoniumbasen und Alkaloiden auf den Skelettmuskel, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 58, 265 (1908).

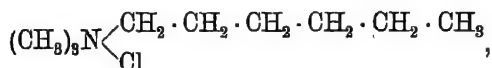
3) Die Angabe S. N. Jordans (Beiträge zur Kenntnis der pharmakologischen Gruppe des Muskarins, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 8, 15 [1878]), laut welcher Tetraäthylammoniumchlorid keine Herzwirkung habe, trifft nicht zu.

und besonders Valeryltrimethylammoniumchlorid<sup>1</sup>,



sind bedeutend wirksamer, sie übertreffen die Tetramethylverbindung. 0,00005 g ( $\frac{1}{20}$  mg) genügen, um beim Frosch Herzstillstand herbeizuführen. Beim Warmblüter bewirkt es nur Pulsverlangsamung und Sinken des Blutdruckes, nicht aber Herzstillstand, selbst nicht in Dosen von 0,02 bis 0,05 g.

Hexyltrimethylammoniumchlorid,



ist wirkungslos.

Ausgesprochene Wirksamkeit zeigt Tetramethylammoniumtrijodid<sup>2</sup>,  $(\text{CH}_3)_4\text{N} \cdot \text{J}_3$ , geringere das Monojodid, während sie den entsprechenden Äthylverbindungen, dem Tetraäthylammoniumtrijodid, resp. -monojodid ganz abgeht.

Bemerkt mag werden, daß durch den Ersatz eines Methyls des Tetramethylammoniumhydroxyds durch ein Phenyl, unter Bildung also von Trimethylphenylammoniumhydroxyd,  $(\text{CH}_3)_3\text{N} \begin{array}{c} \text{C}_6\text{H}_5 \\ | \\ \text{OH} \end{array}$ , die para-

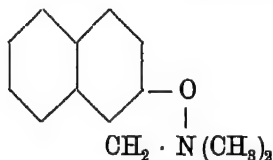
sympathomimetischen Eigenschaften verloren gehen. Die Base ist aber sehr giftig, giftiger als das Tetramethylammoniumhydroxyd, sie führt in Dosen von 0,08 g auf das Kilo Kaninchen peroral gereicht in kurzer Zeit zum Tode. Das Oxydationsprodukt derselben, das p-Trimethyl-

phenolammonium,  $(\text{CH}_3)_3\text{N} \begin{array}{c} \text{C}_6\text{H}_4 \\ | \\ \text{O} \end{array}$ , ist dagegen ungiftig. Selbst in Dosen

von 0,7 bis 0,8 g auf das Kilo Kaninchen verursacht es keine krankhaften Erscheinungen.

In diesem Zusammenhang mag erwähnt werden, daß auch Oxy-methylanilin,  $\text{C}_6\text{H}_5 \text{---} \text{N} = \text{O}$ , ungiftig ist. 0,05 g auf 100 g Frosch sind wirkungslos.

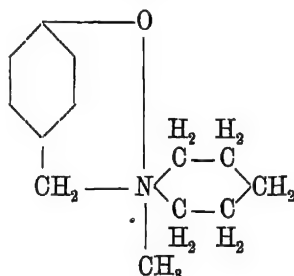
Trimethylmethylenaphtholammonium



1) O. Schmiedeberg und E. Harnack, Über die Synthese des Muskamins und über muskarinartig wirkende Ammoniumbasen, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 6, 101 (1877).

2) C. Jacoby und J. Hagenberg, Über die Wirkung der Tetraäthylammoniumjodide, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 48, 48 (1902).

## und Piperidylmethylenoxybenzylammonium



zeigen Giftwirkung, aber nur schwach.

Wie Trimethylphenylammoniumhydroxyd verhalten sich Trimethyl-o- und Trimethyl-p-toluidylammoniumhydroxyd, ersteres ist etwas weniger giftig. Erheblich weniger giftig ist das Trimethyl-p-bromphenylammoniumhydroxyd. Es werden noch 0,2 g auf das Kilo vertragen.<sup>1</sup> Auch Methylgrün (das Methylchlorhydrat des Hexamethyl-p-rosanilin) hat keine Herzwirkung, wohl aber lähmt es die Gefäßmuskulatur. 5 bis 50 mg bewirken nach intravenöser Zufuhr bei Kaninchen, Katzen und Hunden rasches Sinken des Blutdruckes bis auf die Hälfte.

Parasympathische Eigenschaften, wenn auch nur schwach, hat dagegen das Trimethylbenzylammoniumbromid<sup>1</sup>,  $(\text{CH}_3)_3\text{N}^+\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5\text{Br}^-$ .

Es ist für das Kaninchen nur sehr wenig giftig. Mengen bis 0,3 g auf das Körperkilo peroral gereicht sind wirkungslos. 0,6 bis 0,7 g sind tödlich durch Atmungsstillstand.

Durch den Eintritt eines Hydroxyls in ein Alkyl wird die Wirksamkeit gesteigert. Oxyäthylammoniumhydroxyd (Cholin)<sup>2</sup>,

1) H. Hildebrandt, Über das biologische Verhalten von Phenylalkylaminen und Phenylalkylammoniumbasen, Hofmeisters Beitr. 9, 470 (1907).

2) Mott und Halliburton, Philos. Trans. of Roy. Soc. 191, 243 London (1899). — R. Böhm, Beiträge zur Kenntnis der Hutzpilze in chemischer und toxikologischer Beziehung usw., Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 19, 60 (1885). — Derselbe, Über das Vorkommen und die Wirkungen des Cholins und die künstlichen Muscarine, ebenda 19, 87 (1885). — E. Formánek, Über die Einwirkung des Cholinchlorids auf den Blutkreislauf, Arch. internat. de Pharmacodyn. 10, 177 (1902). — Waller and Sawton, Proc. Roy. Soc. 72, 320 (1903). — L. B. Mendel and F. P. Underhill, The physiolog. action of choline, Zentralbl. f. Physiol. 24, 251 (1910). — E. Abderhalden und F. Müller, Die Blutdruckwirkung des reinen Cholins, Zeitschr. f. Physiol. 65, 420 (1910). — R. Hunt and R. de Taveau, The effects of a number of derivatives of choline and analogous compounds on the blood pressure, Hygien. Lab. Bull. (1911), Nr. 73, U. S. Public Health and Marine Hospital Service. — L. B. Mendel, F. P. Underhill and R. R. Renshaw, The action of salts of choline on the arterial blood pressure, Journ. of Pharm. and exp. Therap. 3, 649 (1912).

$(\text{CH}_3)_3\text{N} \begin{smallmatrix} \text{CH}_3 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{OH} \\ \text{OH} \end{smallmatrix}$ , ist wirksamer als etwa die Tetramethylbase.

Beim Warmblüter macht es jedoch selbst in großen Dosen (bis zu 0,2 g auf das Kilo Kaninchen) nur Verlangsamung und Vergrößerung des Pulses mit kurzdauerndem Sinken des Blutdruckes, niemals aber Herzstillstand. Auch die übrigen Erscheinungen, Pupillenverengung, Salivation, Darmentleerung usw., löst es nur in größeren Dosen (0,1 g auf das Körperkilo) aus.<sup>1</sup> Auch sein Endlähmungsvermögen ist gering, ca. 0,05 g für einen Frosch. Beim Kaninchen sind etwa 0,3 g per Körperkilo notwendig, bei Hunden und Katzen weniger. Cholin dilatiert die peripheren Arterien. Auf die Tätigkeit des isolierten Froschherzens wirkt es erregend.

Um das Cholin hat sich eine lebhafte Diskussion entsponnen, insofern als es nach manchen Autoren nicht Blutdrucksenkung, sondern Steigerung hervorrufen soll. Es ist kein Zweifel, daß die Druckverminderung als das Hauptsymptom angesehen werden muß und die mitunter beobachtete Steigerung von accessonischen Faktoren herrührt. Das ist so zu erklären, daß das Cholin sowohl die Vasodilatoren, also parasympathisch innervierte Gebilde (inhibitorische Fasern), als auch die Vasokonstriktoren (sympathisch innervierte glatte Muskeln) erregt. In der Regel überwiegt die erste Wirkung, daher Blutdruckniedrigung. Unterschiede im Grad der Ansprechbarkeit der beiden Nervengebiete dürften für den verschiedenen Ausfall des Effektes von hauptsächlichstem Belang sein. Dazu kommen nicht unbeträchtliche individuelle Unterschiede, auch solche zwischen den verschiedenen Tiergattungen. Bezüglich einer ausführlichen Darlegung der bisherigen Einzelbefunde siehe bei R. Hunt und R. de Taveau (l. c.).

Durch Vertauschen des Hydroxylwasserstoffs gegen Säureradikale wird die Wirksamkeit des Cholins verstärkt. Dies gilt namentlich für die aliphatischen Säurereste und unter diesen in ganz außerordentlichem Grade für den Acetylrest. Acetylcholin,  $(\text{CH}_3)_3\text{N} \begin{smallmatrix} \text{CH}_3 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{O} \cdot \text{OC} \cdot \text{CH}_3 \\ \text{OH} \end{smallmatrix}$ ,

(als Chlorid untersucht) setzt den Blutdruck etwa 100000 mal stärker hinab als Cholin selbst. Die Fähigkeit, den Blutdruck sekundär zu heben, ist gleich null. Auch auf die Herzfrequenz ist es ohne Einfluß. Doch erregt es außerordentlich stark das isolierte Froschherz. Auf die glatte Muskulatur vom Blutegel und des Froschmagens wirkt es nur schwach kontrahierend.<sup>2</sup>

Vom Acetylderivat an nimmt in aufsteigender Reihe der Säuresubstituenten die Fähigkeit, die blutdruckherabsetzende Wirkung zu steigern, ab, dafür scheint die steigernde Wirkung auf die Blutdruck-

1) A. Lohmann, Über die antagonistische Wirkung der in den Nebennieren enthaltenen Substanzen, Suprarenin und Cholin, Pflügers Arch. 122, 203 (1908). — J. Pal, Über die Wirkung des Cholins und des Neurins, Zeitschr. f. exp. Path. u. Therap. 9, 191 (1911).

2) H. H. Dale, The occurrence in ergot and action of acetylcholine, Proceedings of Physiol. Soc. Journ. of Physiol. 48, III (1914). — Derselbe, The action of certain esters and ethers of Choline and their relation to muscarine, Journ. of Pharm and exp. Therap. 6, 147 (1914).

erhöhung zuzunehmen, ebenso die Fähigkeit, die Herzfrequenz herabzusetzen. Es zeigt sich nach beiden Richtungen eine fortlaufende Progression.

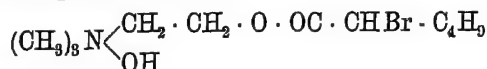
Propionylcholin,  $(\text{CH}_3)_3\text{N} \begin{smallmatrix} \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{O} \cdot \text{OC} \cdot \text{C}_2\text{H}_5 \\ \text{OH} \end{smallmatrix}$ , wirkt nur noch 100 mal stärker blutdruckherabsetzend als Cholin. Sein blutdrucksteigerndes Vermögen kommt ungefähr dem des Cholins gleich und auf die Herzfrequenz hat es im Gegensatz zum Acetylderivat eine deutliche vermindernde Wirkung.

Beim Butyrylcholin,  $(\text{CH}_3)_3\text{N} \begin{smallmatrix} \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{O} \cdot \text{OC} \cdot \text{C}_3\text{H}_7 \\ \text{OH} \end{smallmatrix}$ , ist das blutdruckherabsetzende Vermögen noch geringer, wohl aber immer noch größer als beim Cholin. Seine steigernde Fähigkeit auf den Blutdruck und seine verlangsamende Wirkung auf die Herzfrequenz ist dagegen größer als bei der vorerwähnten Verbindung.

Isobutyrylcholin zeigt dagegen ein stärkeres blutdruckherabsetzendes Vermögen als das Normalderivat.

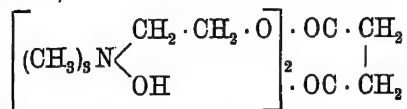
Valerylcholin,  $(\text{CH}_3)_3\text{N} \begin{smallmatrix} \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{O} \cdot \text{OC} \cdot \text{C}_4\text{H}_9 \\ \text{OH} \end{smallmatrix}$ , steht in bezug auf seine blutdruckherabsetzende Fähigkeit hinter dem Butyrylderivat zurück, in bezug auf seine sekundäre blutdrucksteigernde Wirkung und die auf die Herzfrequenz übertrifft es dasselbe. Die folgenden Glieder der Reihe sind nicht untersucht. Palmitylcholin zeigt noch starke herabsetzende Wirkung auf den Blutdruck, hat aber nur geringen Einfluß auf die Herzfrequenz.

$\alpha$ -Bromisokapronylcholin,



kommt in seiner blutdruckherabsetzenden Wirkung ungefähr dem Cholin gleich.

Succinylcholin,



übertrifft es dagegen bedeutend, es steht hinter dem Valerylderivat zurück.

Die aromatischen Säureradikale haben nur einen geringen Einfluß auf die blutdruckherabsetzende Wirkung des Cholins, eher einen solchen auf seine sekundär steigernde Wirkung auf denselben, ebenso steigern sie seine kardiainhibitorische Wirkung.

Benzoylcholin,  $(\text{CH}_3)_3\text{N} \begin{smallmatrix} \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{O} \cdot \text{OC} \cdot \text{C}_6\text{H}_5 \\ \text{OH} \end{smallmatrix}$ , hat vorwiegend

blutdrucksteigernde Wirkung und übertrifft nach dieser Richtung das Cholin. Die Herzfrequenz verlangsamt es nur wenig.

m-Nitrobenzoylcholin wirkt etwas schwächer auf den Blutdruck, p-Nitrobenzaldehydcholin dagegen stärker als Benzoylcholin.

Phenylacetylcholin,  $(\text{CH}_3)_3\text{N} \begin{smallmatrix} \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{O} \cdot \text{OC} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{C}_6\text{H}_5 \\ \text{OH} \end{smallmatrix}$ , ist wirksamer als Benzoylcholin, steht aber in bezug auf seine blutdruckherabsetzende Eigenschaft hinter dem Acetylcholin ganz bedeutend zurück, dafür besitzt es im Gegensatz zu letzterem sekundäre blutdrucksteigernde und kardioinhibitorische Wirkung. Der Eintritt der Phenylgruppe in das Acetylradikal hat somit seine Wirksamkeit nicht unerheblich modifiziert.

$\beta$ -Phenylpropionylcholin steht nach allen Richtungen hinter dem vorerwähnten zurück.

Beim Anisylcholin,  $(\text{CH}_3)_3\text{N} \begin{smallmatrix} \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{O} \cdot \text{OC} \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{OCH}_3 \\ \text{OH} \end{smallmatrix}$ , ist namentlich die kardioinhibitorische Wirkung gesteigert und noch mehr beim Cinnamylcholin,  $(\text{CH}_3)_3\text{N} \begin{smallmatrix} \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{O} \cdot \text{OC} \cdot \text{CH} = \text{CH} \cdot \text{C}_6\text{H}_5 \\ \text{OH} \end{smallmatrix}$ .

Phthalylcholin,  $\left[ (\text{CH}_3)_3\text{N} \begin{smallmatrix} \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{O} \cdot \\ \text{OH} \end{smallmatrix} \right]_2 (\text{OC})_2 \cdot \text{C}_6\text{H}_4$ , hat keine Wirkung auf den Blutdruck.

Den gleichen Einfluß wie die Einführung eines organischen Acyls hat die des Salpetrigsäurerestes. Nitrosocholin, der Salpetrigsäureester des Cholins (früher als ein Muskarin angesehen und „Cholin-muskarin“ oder Pseudomuskarin genannt)<sup>1</sup>,  $(\text{CH}_3)_3\text{N} \begin{smallmatrix} \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{O} \cdot \text{NO} \\ \text{OH} \end{smallmatrix}$ , ist bedeutend wirksamer als Cholin. Es hat eine deutliche Wirkung auf das Herz. 0,5 mg rufen beim Frosch Herzstillstand hervor. Noch beträchtlicher ist sein Nervenendlähmungsvermögen. Es übertrifft etwa 500 mal das des Cholins. Schon  $\frac{1}{10}$  bis  $\frac{1}{20}$  mg lähmen einen Frosch vollständig. Bei der Katze und dem Hunde ist das Verhältnis das gleiche. 2,5 mg auf das Körperkilo töten die Tiere unter Endlähmung. Beim Kaninchen sind, wie das auch für Cholin der Fall ist, größere Dosen notwendig: 30 mg auf das Körperkilo. Die letale Dosis für Katzen ist etwa 50 mal geringer als beim Cholin (ca. 0,005 g pro Kilo), für Kanin-

1) O. Schmiedeberg und E. Harnack, l. c. S. 404, Anm. 1. — R. Boehm, Über das Vorkommen und die Wirkungen des Cholins und die Wirkungen des künstlichen Muskarins, ebenda 19, 87 (1885). — H. Meyer, bei G. Nothnagel, Über das Muskarin, Ber. d. deutsch. chem. Ges. 26, 801 (1893). — A. J. Ewins, Die Konstitution des Pseudomuskarins („synthetisches Muskarin“), Biochem. Journ. 8, 209 (1914). — Derselbe, Choline esters and muscarins, Proceed. of Physiol. Soc., Journ. of Physiol. 48, XXIV (1914).



chen subkutan gereicht: 0,03 g pro Kilo peroral 0,2 bis 0,3 g.<sup>1</sup> Speichelfluß erfolgt schon nach Dosen von 0,001 bis 0,002 g pro Kilo. Die Wirkung auf die Pupille ist schwach, doch bedeutend stärker als beim Cholin, die auf den Darm ist stark.

Der Ersatz des Hydroxylwasserstoffs des Cholins durch ein Alkyl, d. h. also die Ätherifizierung, steigert die Wirksamkeit bedeutend. Cholinäthyläther,  $(\text{CH}_3)_3\text{N} \begin{smallmatrix} \text{CH}_2 \\ \text{OH} \end{smallmatrix} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{O} \cdot \text{C}_2\text{H}_5$ , hat ausgesprochene Blutdruckwirkung, steht aber hinter dem Acetylcholin zurück. Es kommt ungefähr dem Nitrosocholin gleich.

Dasselbe gilt für das Trimethyl- $\beta$ -aminoäthylammoniumhydroxyd,  $(\text{CH}_3)_3\text{N} \begin{smallmatrix} \text{CH}_2 \\ \text{OH} \end{smallmatrix} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{NH}_2$ .

Eine beträchtliche Steigerung zeigt sich bei der Einführung eines zweiten Hydroxyls in die Äthylgruppe des Cholins. Dioxyäthyltrimethylammoniumhydroxyd, das aus dem Fliegenpilz gewonnene Muskarin<sup>2</sup>,  $(\text{CH}_3)_3\text{N} \begin{smallmatrix} \text{CH}_2 \\ \text{OH} \end{smallmatrix} \cdot \text{CH}(\text{OH})_2$ , zeigt hochgradige parasymphathomimetische Eigenschaften. Schon  $\frac{1}{80}$  bis  $\frac{1}{40}$  mg des Chlorids genügen, um beim Frosch Herzstillstand herbeizuführen. Es ist in dieser Richtung das bei weitem wirksamste Produkt dieser Gruppe.

Die Wirkung auf das Herz ist viel ausgeprägter als das Lähmungsvermögen gegenüber den motorischen Nerven. Dieses macht sich erst bei bedeutend größeren Gaben geltend. Um es erkenntlich zu machen, ist es notwendig, den Effekt auf das Herz durch Atropin zu paralysieren. Zur totalen Lähmung eines atropinisierten Frosches sind 10 mg notwendig. Auf die Vogelirismuskulatur ist es selbst in konzentrierter Lösung ohne Einfluß.

Isomuskarin<sup>3</sup>  $(\text{CH}_3)_3\text{N} \begin{smallmatrix} \text{CH}(\text{OH}) \\ \text{OH} \end{smallmatrix} - \text{CH}_2 \cdot \text{OH}$ , verhält sich dem tierischen Organismus gegenüber wesentlich anders als das Pilzmuskarin und das Cholinmuskarin. Es bewirkt auch beim Kaltblüter keinen Herzstillstand, sondern nur Verlangsamung des Pulses und Vergrößerung der Pulsamplitude. Auch beim Warmblüter ist die Wirkung viel schwächer als die des Muskarins. Den Darm und die Iris beeinflusst es nicht, wohl aber wird die Drüsentätigkeit wie von diesem erhöht (Salivation, Tränen-

1) H. Fühner, Über das Verhalten des synthetischen Muskarins im Tierkörper, II. Mitteil., Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 61, 283 (1909).

2) O. Schmiedeberg und Koppe, Das Muskarin, Leipzig (1869). — R. Kobergt, Über die Deutung der Muskarinwirkung am Herzen, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 20, 92 (1886). — O. Schmiedeberg, Bemerkungen über die Muskarinwirkung, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 14, 376 (1881).

3) H. Meyer, s. bei E. Schmidt, Über Cholin, Neurin und verwandte Verbindungen, Liebig's Annal. 267, 249 (1892).

fluß). Es handelt sich um eine dem Cholinmuskarin ähnliche Wirkung. Wie bei diesem tritt auch die Endlähmung in den Vordergrund.

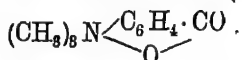
Durch den Ersatz der Hydroxylgruppe des Cholins durch ein Bromatom wird die Wirksamkeit nicht wesentlich verändert. Trimethylbromäthylammoniumbromid<sup>1</sup>,  $(\text{CH}_3)_3\text{N} \begin{smallmatrix} \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{Br} \\ \text{Br} \end{smallmatrix}$ , wirkt wie Cholin.

Der Ersatz der endständigen primären Alkoholgruppe durch einen Aldehydrest setzt die Wirksamkeit herab.

Das synthetisch (aus Monochloracetal,  $\text{Cl} \cdot \text{CH}_2 - \text{CH}(\text{OC}_2\text{H}_5)_2$ , und Trimethylamin) gewonnene Anhydromuskarin<sup>2</sup>,  $(\text{CH}_3)_3\text{N} \begin{smallmatrix} \text{CH}_2 \cdot \text{CHO} \\ \text{OH} \end{smallmatrix}$ , hat selbst in Mengen bis zu 0,01 g nicht den mindesten Einfluß auf die Tätigkeit des Froschherzens<sup>3</sup>, desgleichen nicht auf die des Säugetierherzens, selbst bei Injektion mehrerer Zentigramme in die Vena jugularis nicht. Auch auf das Katzenauge ist es wirkungslos. Dagegen verursacht es sehr starke Speichel- und Schweißabsonderung, in größeren Dosen bewirkt es bei Säugetieren Atemstillstand.

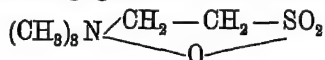
Durch die Oxydation der primären Alkoholgruppe des Cholins zu einem Karboxyl wird die physiologische Wirksamkeit aufgehoben, wie ja auch sonst allgemein der Eintritt eines Karboxyls die Wirksamkeit herabsetzt oder aufhebt. Betainchlorid,  $(\text{CH}_3)_3\text{N} \begin{smallmatrix} \text{CH}_2 \cdot \text{COOH} \\ \text{Cl} \end{smallmatrix}$ , bzw. sein Anhydrid, das Betain (Trimethylglykokoll),  $(\text{CH}_3)_3\text{N} \begin{smallmatrix} \text{CH}_2 - \text{CO} \\ \text{O} \end{smallmatrix}$ , ist wirkungslos auf den Blutdruck. In größeren Dosen ruft es aber Durchfall, Erbrechen und Speichelsekretion hervor.

Wie Betain verhält sich Benzbetain (Trimethylbenzbetain),



Betainchlorid spaltet in Wasser sehr leicht Salzsäure ab. Es ist unter der Marke Acidol als festes Salzsäurepräparat (für Magenleiden) in den Handel gekommen.

Das dem Betain analog gebaute Taurobetain,



ist ungiftig.<sup>4</sup>

1) R. Hunt und R. de Taveau, l. c. s. S. 405, Anm. 2.

2) J. Berlinerblau, Über Muskarin, Ber. d. deutsch. chem. Gesellsch. 17, 1139 (1884).

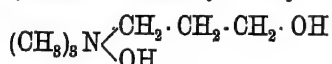
3) H. Meyer, s. bei Nothnagel, l. c. s. S. 408, Anm. 1. — Nach Luchsinger (siehe bei Berlinerblau, l. c. s. Anm. 1) sollen 5 mg beim Frosch Herztillstand hervorrufen, doch ist es nicht ausgeschlossen, daß das angewandte Produkt nicht ganz rein war (vgl. E. Fischer, Über den Amidoacetaldehyd, II, Ber. d. deutsch. chem. Gesellsch. 26, 464 (1893).

4) L. Brieger, Über das Taurobeatin, Zeitschr. f. physiol. Chem. 7, 35 (1882).

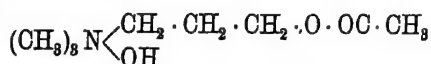
Wird die Oxyäthylgruppe des Cholins durch eine Oxymethylgruppe ersetzt, so steigert sich die Wirksamkeit. Oxymethyltrimethylammoniumchlorid (Formocholin),  $(\text{CH}_3)_3\text{N} \begin{smallmatrix} \text{CH}_2 \cdot \text{OH} \\ \text{Cl} \end{smallmatrix}$ , wirkt stärker auf den Blutdruck als Cholin.

Durch Verätherung nimmt die Wirksamkeit noch weiter zu, wie wir das auch beim Cholin gesehen haben. Formocholinmethyläther,  $(\text{CH}_3)_3\text{N} \begin{smallmatrix} \text{CH}_2 \cdot \text{O} \cdot \text{CH}_3 \\ \text{OH} \end{smallmatrix}$ , wirkt stärker auf den Blutdruck als Formocholin, auch übertrifft es in dieser Hinsicht den Cholinäther. Dasselbe gilt für den Formocholinäthyläther.

Wird die Oxyäthylgruppe des Cholins durch höhere Homologe ersetzt, so nimmt die Wirksamkeit etwas, wenn auch nicht wesentlich, zu.  $\gamma$ -Oxypropyltrimethylammoniumhydroxyd ( $\gamma$ -Homocholin)<sup>1</sup>,

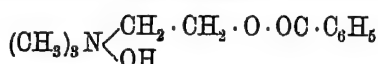


wirkt auf den Blutdruck nur wenig stärker als Cholin. Gleich ihm ist es auf die Herzfrequenz unwirksam. Durch Acetylierung wird seine Wirksamkeit auf den Blutdruck, wie das auch beim Cholin der Fall ist, bedeutend verstärkt. Die Verstärkung ist aber nicht so hochgradig wie dort. Acetyl- $\gamma$ -homocholin,



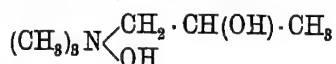
ist ungefähr 1000mal aktiver als das nichtacetylierte Produkt.

Die Benzoylierung hat nicht nur keinen steigernden, sondern einen herabmindernden Einfluß auf die Wirksamkeit. Benzoyl- $\gamma$ -homocholin,



ist viel weniger aktiv als  $\gamma$ -Homocholin.

Haftet das Hydroxyl nicht an dem endständigen, sondern am  $\beta$ -Kohlenstoffatom, so ist die Wirksamkeit geringer.  $\beta$ -Oxypropyltrimethylammoniumhydroxyd ( $\beta$ -Homocholin),



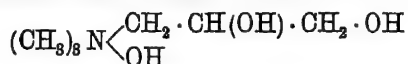
ist weniger aktiv als  $\gamma$ -Homocholin bzw. Cholin. Auch hier wird die Wirksamkeit durch Acetylierung beträchtlich gesteigert. Acetyl- $\beta$ -homocholin,  $(\text{CH}_3)_3\text{N} \begin{smallmatrix} \text{CH}_2 \cdot \text{CH}(\text{O} \cdot \text{OC} \cdot \text{CH}_3) \cdot \text{CH}_3 \\ \text{OH} \end{smallmatrix}$ , wirkt ungefähr 1000mal stärker auf den Blutdruck als  $\gamma$ -Homocholin. Auf die Herzfrequenz ist

1) R. Hunt u. R. de Taveau, l. c. s. S. 405, Anm. 2. — E. Berlin, Homocholin und Neosin, Zeitschr. f. Biol. 57, 1 (1912).

es gleich dem nichtacetylierten Produkt einflußlos. Für das Benzoylderivat (Benzoyl- $\beta$ -homocholin) gilt dasselbe wie für dasjenige des  $\gamma$ -Homocholin.

Durch Chlorierung der endständigen Methylgruppe des  $\beta$ -Homocholin wird die Wirksamkeit desselben nicht wesentlich verändert.  $\gamma$ -Chlor- $\beta$ -homocholin (Sepin),  $(\text{CH}_3)_3\text{N} \begin{smallmatrix} \text{CH}_2 \cdot \text{CH}(\text{OH}) \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{Cl} \\ \text{OH} \end{smallmatrix}$ , ist ungefähr so wirksam wie  $\beta$ -Homocholin. Die Acetylierung hebt die Wirksamkeit nicht wesentlich. Das Chloratom scheint somit der Acetylgruppe entgegenzuwirken. Dasselbe gilt für die Benzoylierung.  $\gamma$ -Chlor- $\beta$ -homocholin kommt ungefähr dem  $\beta$ -Homocholin gleich.

Das gegenüber dem Isomuskarin durch den Mehrgehalt einer Methylen-Gruppe in der Seitenkette sich auszeichnende Homoisomuskarin,

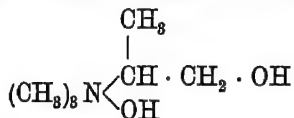


ist bedeutend wirksamer als Muskarin. Es erniedrigt den Blutdruck nicht stärker als Cholin. In bezug auf sein Endlähmungsvermögen steht es letzterem nach, 50 bis 80 mg lassen beim Frosch und der Maus keine Wirkung erkennen, ebenso sind entsprechende Mengen beim Kaninchen wirkungslos. Die Verlängerung der Seitenkette hat also einen abschwächenden Einfluß.

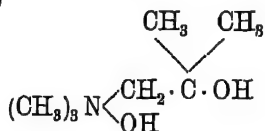
Die Einführung zweier Acetylgruppen hat nur geringen Effekt, es scheint, als ob der Eintritt der zweiten dem der ersten entgegenwirke, wie auch das Chloratom am  $\gamma$ -Kohlenstoff den Effekt des Hydroxyls am  $\beta$ -Kohlenstoff aufhebt. Das Dibenzoylhomoisomuskarin ist nicht aktiver als das nichtsubstituierte Produkt.

Durch weitere Verlängerung der Seitenkette des Cholins nimmt die Wirksamkeit nicht wesentlich zu.  $\epsilon$ -Oxyamyltrimethylammoniumchlorid<sup>1</sup>,  $(\text{CH}_3)_3\text{N} \begin{smallmatrix} \text{C}_5\text{H}_{10} \cdot \text{OH} \\ \text{Cl} \end{smallmatrix}$ , wirkt stärker auf den Blutdruck als Cholin.

Derivate des Cholins wurden auch in der Art hergestellt, daß die am  $\alpha$ - und  $\beta$ -Kohlenstoffatom haftenden Wasserstoffe durch Alkyle ersetzt wurden. Auf diese Weise ist das  $\alpha$ -Methylcholin,

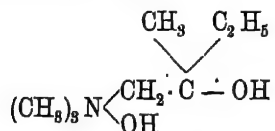


das  $\beta$ -Dimethylcholin,



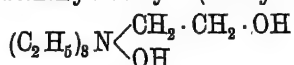
1) J. v. Braun, Synthese von Oxybasen und homologen Cholin, Ber. d. deutsch. chem. Gesellsch. 49, 966 (1916).

und das  $\beta$ -,  $\beta'$ -Methyläthylcholin,



hergestellt worden.<sup>1</sup> Sie zeigen alle starke Cholinwirkung, die durch Acetylierung gesteigert wird.

Werden im Cholin die drei Methylgruppen durch höhere Alkyle ersetzt, so wird die Wirkung auf den Blutdruck geschwächt. Die Schwächung steigt mit dem Molekulargewicht der Substituenten. Tri-äthyl-äthylammoniumhydroxyd (Äthylcholin),



steht etwas hinter dem Cholin zurück.

Benzoylierung schwächt die Wirkung. Das Produkt hat nur sehr geringen Effekt auf den Blutdruck.

$\beta$ -Homoäthylcholin,  $(\text{C}_2\text{H}_5)_3\text{N} \langle \begin{array}{c} \text{CH}_2 \cdot \text{CH}(\text{OH}) \cdot \text{CH}_3 \\ \text{OH} \end{array}$ , steht hinter der entsprechenden Trimethylverbindung zurück, es bewirkt nur geringe Abnahme des Blutdruckes und schwache Verlangsamung der Herztätigkeit. Durch Acetylierung wird die Wirksamkeit nicht wesentlich gesteigert. Dasselbe gilt für die Benzoylierung.

$\gamma$ -Chlor- $\beta$ -homoäthylcholin wirkt ungefähr wie  $\beta$ -Homoäthylcholin und steht hinter der entsprechenden Trimethylverbindung zurück. Benzoylierung hebt die Wirksamkeit nicht.

$\beta$ - $\gamma$ -Homoäthylisomuskarin steht der entsprechenden Äthylverbindung nach. Ebenso das Diacetyl- und Dibenzoylprodukt der resp. Verbindungen.

Propylcholin,  $(\text{C}_3\text{H}_7)_3\text{N} \langle \begin{array}{c} \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{OH} \\ \text{OH} \end{array}$ , kommt dem Äthylcholin quantitativ ziemlich gleich. Benzoylierung schwächt die Wirkung.

$\beta$ -Homopropylcholin ist weniger wirksam als die entsprechende Äthylverbindung. Acetylierung und Benzoylierung steigern die Wirksamkeit kaum. Die Produkte stehen hinter den entsprechenden Äthylderivaten zurück.

$\gamma$ -Chlor- $\beta$ -homopropylcholin ist auf den Blutdruck so gut wie wirkungslos. Durch Acetylierung kommt geringe Wirksamkeit zutage, auch das Benzoylprodukt ist schwach wirksam.

$\beta$ - $\gamma$ -Homopropylisomuskarin steht der entsprechenden Äthylverbindung nach. Dasselbe gilt für das Diacetyl- und Dibenzoylderivat.

1) G. A. Menge, Some new compounds of the choline type, Journ. of biol. Chem. 10, 399 (1911).

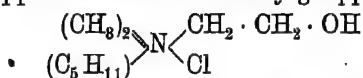
Amylecholin,  $(C_5H_{11})_3N \begin{smallmatrix} \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{OH} \\ \text{OH} \end{smallmatrix}$ , wirkt schwächer als Propyl-

cholin. Es hat geringeren Effekt auf den Blutdruck. Acetylierung erhöht die Wirksamkeit nicht wesentlich, desgleichen nicht Benzoylierung.

$\beta$ -Homoamylecholin steht hinter der entsprechenden Propylverbindung zurück, desgleichen das Acetyl- und Benzoyl-, ebenso das  $\gamma$ -Chlorderivat, während das Acetyl- und Benzoylprodukt des letzteren den entsprechenden Propylverbindungen überlegen zu sein scheint.

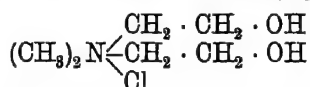
Homoamylisomuskarin wirkt schwächer als das Propylanalogon, desgleichen sein Diacetylderivat.

Dimethylisoamyl oxyäthylammoniumchlorid, ein Cholin, in dem eine Methylgruppe durch eine Isoamylgruppe ersetzt ist,



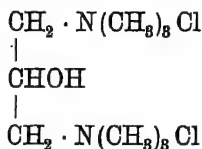
kommt in seiner Wirkungsintensität dem Cholin ziemlich nahe. Durch Acetylierung steigert sich die Wirksamkeit, weniger durch Benzoylierung.

Dioxyäthyl dimethylammoniumchlorid, ein Cholin, in dem eine Methylgruppe durch eine zweite Oxyäthylgruppe ersetzt ist,

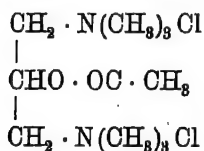


steht in seiner Wirkung auf den Blutdruck hinter dem Cholin zurück. Sein Diacetylderivat ist bedeutend wirksamer als es und als Cholin. Das Dibenzoylprodukt steht dagegen hinter dem Benzoylcholin zurück.

Oxypropylenhexamethyldiammoniumchlorid (Aposepinchlorid),



steht hinter dem Cholin zurück. Das Acetylprodukt,



ist dem Cholin überlegen, das Benzoylprodukt kommt dem Benzoylcholin ungefähr gleich.

Die entsprechende Hexaäthylverbindung steht hinter der Hexamethylverbindung zurück, sie ist weniger aktiv als Cholin. Das Acetylderivat der Hexaäthylverbindung steht hinter dem analogen Methylderivat bedeutend zurück und ebenso der nichtacetylierten Hexaäthylverbindung. Hier hat also die Acetylierung keinen steigernden Effekt.

Wird im Cholin das Hydroxyl durch eine Oxyphenylgruppe ersetzt, so behält es seine Wirkungen bei. p-Oxyphenyläthyltrimethylammoniumjodid<sup>1</sup>,  $(\text{CH}_3)_3\text{N} \begin{smallmatrix} \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{OH} \\ \text{J} \end{smallmatrix}$ , das Jodmethylderivat des Hordenins (p-Oxyphenyläthyltrimethylamin, s. S. 356) wirkt dem Cholin gleich.<sup>1</sup> Desgleichen das Dioxyphenyläthyltrimethylammoniumchlorid,  $(\text{CH}_3)_3\text{N} \begin{smallmatrix} \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{C}_6\text{H}_3(\text{OH})_2 \\ \text{Cl} \end{smallmatrix}$ , und das Dioxyphenylacetyltrimethylammoniumchlorid,  $(\text{CH}_3)_3\text{N} \begin{smallmatrix} \text{CH}_2 \cdot \text{CO} \cdot \text{C}_6\text{H}_3(\text{OH})_2 \\ \text{Cl} \end{smallmatrix}$ . Beide Substanzen entstehen durch Methylierung der entsprechenden Amine.

Es ist interessant, die Wirkung des p-Oxyphenyläthylamins, des p-Oxyphenyläthyltrimethylamins und des p-Oxyphenyläthyltrimethylamins mit der der entsprechenden Ammoniumbase zu vergleichen. Das erstere wirkt blutdrucksteigernd (sympathomimetisch), die zweifach methylierte Base wirkt in gleichem Sinne, aber viel schwächer, die dreifach methylierte wirkt blutdruckherabsetzend (parasymphomimetisch). Die Methylierung steigert den basischen Charakter. Mit der Steigerung desselben wird also der Angriff auf die sympathischen Endapparate geschwächt, der auf die parasymphomischen gesteigert.

In diesem Zusammenhang ist auch von Interesse, nochmals darauf hinzuweisen, daß Zyklylalkylamine, deren Kern zwei Stickstoffatome als Ringglieder enthält, parasymphomische Eigenschaften haben, während diejenigen mit stickstofffreiem oder bloß ein Stickstoffatom enthaltendem Ring sympathomimetisch wirken. Erstere verhalten sich also wie Ammoniumbasen. Auch hier verschiebt sich also mit der Steigerung des basischen Charakters der Angriff von den sympathischen auf die parasymphomischen Endapparate. Auch das im ungesättigten Ring ein Stickstoffatom enthaltende Nikotin wirkt parasymphomimetisch.

Die Befunde am Dioxyphenylacetyltrimethylammoniumchlorid sind nicht übereinstimmend. Nach Hunt und Taveau wirkt es (beim Kaninchen) blutdruckerhöhend. Es ist das vielleicht darauf zurückzuführen, daß nicht alle Tiere in gleicher Weise ansprechen, daß bei den einen mehr das sympathische, bei den anderen mehr das parasymphomische Nervensystem anspricht. Diese Frage bedarf noch der Aufklärung.

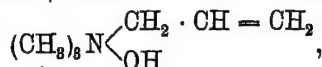
Es ist nicht ausgeschlossen, daß die beiden Phenolhydroxyle und vielleicht auch die Ketogruppe den parasymphomimetischen Charakter der Ammoniumbase zugunsten der sympathomimetischen Eigenschaften aufheben.

Das durch den Entzug eines Moleküls Wasser aus Cholin entstehende, eine Doppelbindung führende Neurin,  $(\text{CH}_3)_3\text{N} \begin{smallmatrix} \text{OH} = \text{CH}_2 \\ \text{OH} \end{smallmatrix}$ , ist etwa doppelt so wirksam als Cholin. Es bewirkt Blutdrucksenkung und Pulsverlangsamung verbunden mit Vertiefung der Atmung.<sup>2</sup>

1) Barger and Dale, l. c. s. S. 351, Anm. 1.

2) F. W. Mott and W. D. Halliburton, Preliminary account of the effects upon blood pressure produced by the intravenous injections of fluids containing choline, neurine

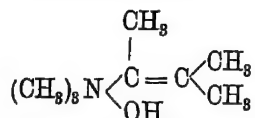
Die Verlängerung der ungesättigten Seitenkette zieht eine Abschwächung der Wirksamkeit nach sich. Allyltrimethylammoniumhydroxyd (Homoneurin), das höhere Homologe des Neurins,



steht hinter demselben an Wirksamkeit bedeutend zurück<sup>1</sup>, auch hinter dem Cholin steht es zurück. Auf das Herz, die glatte Muskulatur des Magens, des Darms und der Regenbogenhaut wirkt es kaum, wohl aber stark auf die Drüsensekretion. In Dosen von 20 mg bewirkt es beim Kaninchen Speichel- und Tränenfluß und beschleunigt die Atmung.

Den gleichen Effekt hat die Methylierung des  $\beta$ -Kohlenstoffatoms der Vinylgruppe des Neurins, wodurch auch eine Verlängerung der Seitenkette zustande kommt, bei der aber die Doppelbindung nicht am gleichen Ort liegt wie beim Homoneurin. Dimethylneurin<sup>2</sup> (Isokrotyltrimethylammoniumhydroxyd),  $(\text{CH}_3)_3\text{N} \begin{array}{l} \text{CH} = \text{C} \begin{array}{l} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{array} \\ \text{OH} \end{array}$ , läßt das Herz unbeeinflusst bis auf geringe, nur beim Frosch deutlich ausgesprochene Verlangsamung der Herzschlagfolge. Ebenso bleibt die glatte Muskulatur des Magens, des Darms und der Regenbogenhaut unbeeinflusst. Wohl besitzt es deutliche Wirkung auf die Drüsensekretion.

In jeder Hinsicht genau wie diese Verbindung verhält sich das außerdem noch am  $\alpha$ -Kohlenstoffatom der Vinylgruppe methylierte Trimethylneurin (Valeryltrimethylammoniumhydroxyd),



Auf das Nervenendlähmungsvermögen wirkt die Methylierung gleichfalls abschwächend. Doch zeigen die drei genannten Derivate des Neurins unter sich erhebliche quantitative Unterschiede. Trimethylneurin wirkt ungefähr so stark wie Cholin, 10 mg lähmen einen Frosch völlig und dauernd. Homoneurin ist nur halb so wirksam, und noch weniger das Dimethylneurin. Beim Kaninchen sind Mengen von 30 mg subkutan verabreicht wirkungslos, selbst Dosen von 0,1 g intravenös bewirken nur unvollständige Paralyse der Skelettmuskulatur und des Zwerchfells. Beachtenswert ist, daß die Trimethylverbindung dem Dimethylderivat

or allied products, Journ. of Physiol. 22, Proceed. of the physiol. Soc. XXXIV (1898). — J. Jotayko, Action de la neurine sur les muscles et les nerfs, Arch. internat. de Pharmacodyn. 4, 196 (1898).

1) H. Meyer, s. bei J. Weiß, Über das Allyl-Trimethylammoniumchlorid, Liebig's Ann. 268, 143 (1892).

2) E. Schmidt, Über Cholin, Neurin und verwandte Verbindungen, II. Mittlg., Liebig's Ann. 337, 37 (1904).



überlegen ist. Es wäre interessant, zu untersuchen, wie sich das  $\beta$ -Monomethylneurin verhält.

Die starke Wirksamkeit des Neurins ist man geneigt, auf die ungesättigte Vinylgruppe zurückzuführen. Daß die mehrfache Bindung in der Tat eine Rolle spielt, ist daraus zu entnehmen, daß die eine dreifache Bindung enthaltende Acetenylgruppe,  $-\text{C}\equiv\text{CH}$ , der Verbindung noch stärkere Wirksamkeit verleiht. Acetenyltrimethylammoniumhydroxyd,  $(\text{CH}_3)_3\text{N}\begin{smallmatrix} \text{C}\equiv\text{CH} \\ \text{OH} \end{smallmatrix}$ , übertrifft das Neurin an Wirksamkeit so-

wohl gegenüber dem parasympathischen Nervensystem, wie den Endigungen der motorischen Nerven. Am Frosch bewirkt schon 1 mg starke Nervenendlähmung und  $\frac{1}{2}$  mg ruft rasch eintretende, starke Verlangsamung der Herzschlagfolge hervor, doch erzeugt es keinen Stillstand. Auch beim Warmblüter wirkt es intensiv. 1 mg genügt, um bei der Katze plötzlichen Stillstand der Respiration und der Herztätigkeit hervorzurufen.

### g) Heterozyklische Basen

Die heterozyklischen Basen haben pharmakodynamisch im allgemeinen Ammoniakcharakter, sie sind Krampf- und lähmende Gifte. Sie wirken auf die motorischen Zentren des Großhirns, des verlängerten Markes und des Rückenmarkes. Auch beeinflussen sie bis zu einem gewissen Grade andere nervöse Zentren, wie das Wärmeregulationszentrum und die motorischen Apparate des Herzens. Durch Beeinflussung der Medullarzentren wirken sie auf die Atem- und Gefäßtätigkeit. Außer der zentralen haben sie auch periphere Wirkung, d. h. sie greifen die peripheren Endigungen der motorischen Nerven an.

Diese Wirkungen, die innerhalb der Gruppe als Grundeigenschaften anzusehen sind, können sich je nach den angegliederten Radikalen modifizieren, doch sind die Modifikationen nur quantitativer Natur. Sie können durch Angliederungen sogar ganz verdeckt werden, kommen aber bei geeigneter Versuchstechnik immer wieder zum Vorschein.

Wir unterscheiden heterozyklische Systeme mit ein-, zwei und mehreren Stickstoffatomen als Ringglieder.

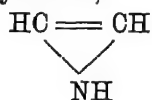
#### 1. Ringsysteme mit einem Stickstoffatom als Ringglied

Unter diesen sind drei-, vier-, fünf-, sechs- usw. gliederige Systeme bekannt.

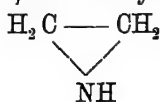
##### a) Einfache Ringsysteme

##### 1. Dreigliederige Ringsysteme

Als solches ist das Vinylimid,

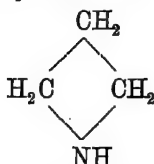


aufzufassen. Physiologisch ist es nicht näher untersucht. Das gleiche gilt für das hydrierte Produkt, das Äthylenimin,



## 2. Viergliederige Ringsysteme

Hierher gehört Trimethylenimin,



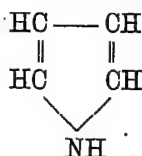
Es ist relativ wenig giftig. Angegeben ist nur, daß es Atemstörungen verursacht. 0,45 g pro Kilo haben beim Kaninchen keine toxische Wirkung. Mäuse vertragen 2 g pro Kilo subkutan und gehen erst auf 2,2 g zugrunde.<sup>1</sup>

## 3. Fünfgliederige Ringsysteme

Wir unterscheiden einfache (nichtgesättigte) und hydrierte (gesättigte) Basen.

### a) Einfache Basen

Pyrrol



bewirkt beim Frosch in Dosen von 0,03 bis 0,1 g auf 100 g Körpergewicht spontane und reflektorische Zuckungen, und im weiteren Verlauf der Vergiftung zentrale Lähmung mit absteigendem Charakter<sup>2</sup>, d. h. am Großhirn beginnend und nach der Peripherie fortschreitend. Die Reflexerregbarkeit bleibt erhalten, ist aber abgeschwächt. Nach 1 bis 2 Stunden erholt sich das Tier. Größere Gaben (0,15 bis 0,2 g und darüber) bewirken schon nach ganz kurzer Zeit vollständige Lähmung mit Schwinden der Reflexerregbarkeit, Atmungslähmung und Verlangsamung der Herz-tätigkeit. Nach einigen Stunden kann sich das Tier erholen, meist geht es aber langsam unter allmählichem Sinken der Herz-tätigkeit zugrunde. Gaben von 0,3 g auf 100 g Gewicht führen schon nach 20 bis 30 Minuten zum Tode und erzeugen eine eigenartige Starre der Muskulatur, während die peripheren Nerven nicht affiziert werden.<sup>3</sup>

1) C. Levaditi, l. c. S. 280, Anm. 4.

2) J. Ginsberg, Über das Verhalten des Pyrrols und einiger seiner Derivate im tierischen Organismus, Inaug.-Diss., Königsberg (1890).

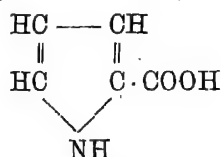
3) Eigene Beobachtung.

Beim Kaninchen bewirkt Pyrrol in Gaben von 0,25 g auf das Körperkilo subkutan beigebracht langsam fortschreitende Lähmung der Motilität und Sensibilität, unterbrochen von epileptiformen Krämpfen. Die Herz- und Atemtätigkeit wird anfangs beschleunigt, später verlangsamt. Nach Gaben von 0,3 g erfolgt der Tod nach einigen Stunden.

Pyrrol schädigt in ausgesprochener Weise die roten Blutkörperchen und verursacht Hämolyse. Dieser folgt Hämoglobinurie und Ikterus. Auch in vitro wirkt es hämolytisch.

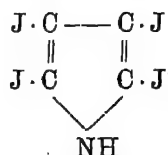
Die dosis minima letalis beträgt für Kaninchen und Katzen 0,25 g auf das Körperkilo. Die wirksamen Gaben sind 0,1 g pro Kilo und darüber. Geringere Mengen sind ohne Einfluß.

Von Derivaten des Pyrrols ist  $\alpha$ -Pyrrolkarbonsäure



physiologisch untersucht. Sie ist, wie a priori zu erwarten steht, weit weniger wirksam als die Muttersubstanz. Gaben von 2 g auf das Körperkilo lösen beim Kaninchen keine krankhaften Erscheinungen aus.

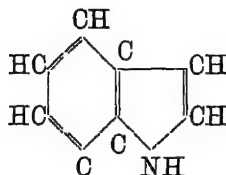
Tetrajodpyrrol



spaltet im Organismus leicht Jod ab und kann dann, wie andere ähnlich sich verhaltende Substanzen, zu besonderen Intoxikationen Anlaß geben (siehe bei Jodoform).<sup>1</sup>

Es ist unter der Marke Jodol als Wundantiseptikum in den Handel gekommen. Vor dem Jodoform hat es Geruch- und Geschmacklosigkeit voraus.

Das aus der Kondensation eines Pyrrols und eines Benzols hervorgehende Indol



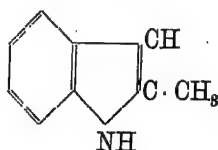
löst beim Frosch erhöhte Reflexerregbarkeit und danach Lähmung aus.<sup>2</sup> Bei Säugetieren ist es relativ indifferent, resp. es sind größere Gaben

1) E. Pallin, Vergiftung durch Jodol, Therap. Monatsh. (1887), 324.

2) A. Christiani, Über das Verhalten von Phenol, Indol und Benzol im Tierkörper, Zeitschr. f. physiol. Chem. 2, 273 (1878).

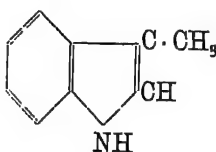
notwendig, um Intoxikationszeichen auszulösen. Mittelgroße Hunde bleiben auf 1 g reaktionslos. Bei 2 g in 24 Stunden genommen erkranken sie an Durchfällen mit Hämaturie verbunden<sup>1</sup>, jedoch nicht alle.<sup>2</sup> Selbst 4 und 5 g können symptomlos ertragen werden.

$\alpha$ -Methylindol (Methylketol)



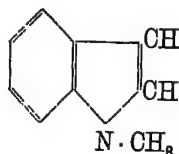
scheint physiologisch nicht untersucht worden zu sein.

$\beta$ -Methylindol (Skatol)



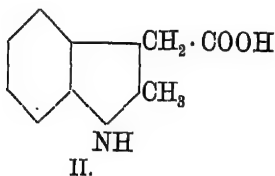
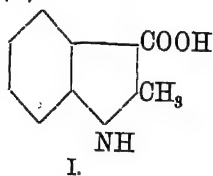
ist weniger giftig als Indol. Ein Hund mittlerer Größe zeigt auf 7 g per os keinerlei abnorme Erscheinung.<sup>3</sup> Auf sehr große und wiederholte Gaben (täglich 6 g per os bei einem großen Hunde) treten Erbrechen und Diarrhöen auf.<sup>4</sup>

N-Methylindol



ist physiologisch nicht geprüft.

Durch Angliederung einer freien Karboxylgruppe nimmt die Wirksamkeit des Indols weiter ab, wie das bei Überführung in Säuren allgemein der Fall ist. Methylindolkarbonsäure (I) und Methylindol-essigsäure (II)



1) M. Nencki, Zur Geschichte des Indols und der Fäulnisprozesse im tierischen Organismus, Ber. d. deutsch. chem. Ges. 9, 299 (1876).

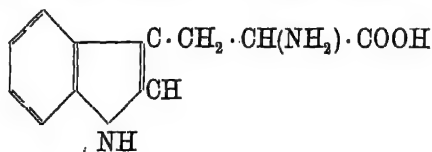
2) E. Baumann und L. Brieger, Über Indoxylschwefelsäure, das Indican des Harns, Zeitschr. f. physiol. Chem. 3, 254 (1879).

3) L. Brieger, Weitere Beiträge zur Kenntnis des Skatols, Zeitschr. f. physiol. Chem. 4, 414 (1880).

4) B. Mester, Über Skatoxylschwefelsäure und Skatolfarbstoff, Zeitschr. f. physiol. Chem. 12, 130 (1887).

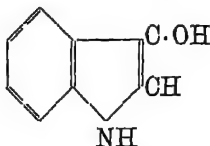
stehen an Giftigkeit dem Methylindol nach. Erstere Säure bewirkt in größeren Mengen Betäubung und Lähmung.<sup>1</sup> Für den Menschen sind 3 g ohne Nachteil. Bemerkt mag werden, daß die Verbindung chemisch noch basischen Charakter hat.

$\beta$ -Indol- $\alpha$ -aminopropionsäure (Tryptophan)



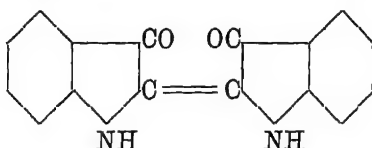
ist pharmakologisch unwirksam. Es stellt einen Bestandteil der meisten Eiweißkörper dar.

Das durch Oxydation aus Indol entstehende Indoxyl ( $\beta$ -Oxindol)



steht in seiner physiologischen Wirksamkeit der Muttersubstanz nach. Dasselbe gilt für das aus Skatol entstehende Skatoxyl. Die leichte Überführung des Indols, bzw. Skatols auch im tierischen Organismus in ihre physiologisch wenig wirksamen Oxydationsprodukte ist wohl der Grund für ihre physiologische Indifferenz.

Das durch Oxydation aus Indoxyl leicht entstehende und unter Verkettung zweier Moleküle zustande kommende Indigotin (Indigoblau)



ist auf seine pharmakodynamischen Eigenschaften nicht näher untersucht worden. Es wurde früher als Antispasmodikum verwendet. Andererseits wird aber angegeben, daß es Zuckungen hervorruft. Beides steht mit den Beobachtungen am Indol insofern im Einklang als auch Indol sowohl motorische Erregung wie Lähmung bewirkt.

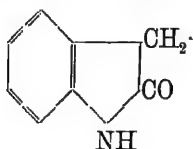
In größeren Gaben erzeugt Indigoblau beim Menschen Übelkeit, Erbrechen und Durchfall.

Indigotin findet sich in einer Reihe von Pflanzen wie *Indigofera tinctoria*, *Isatis tinctoria* usw. in Form eines Glukosids (Indikan) vor.

1) P. Volkhart, Über einige Wirkungen der Methylindolkarbonsäure, Inaug.-Diss., Erlangen (1887); siehe auch Münch. med. Wochenschr. (1888), 544.

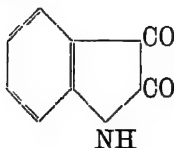
Durch Reduktion geht es in einen Körper über, der ein Molekül Wasserstoff mehr enthält und phenolartigen Charakter zeigt, das Indigoweiß, das sich an der Luft wieder zu Indigoblau oxydiert. Möglicherweise wird im lebenden Organismus Indigoblau zu Indigoweiß. Dabei dürfte die erwähnte physiologische Wirksamkeit auf solchermassen entstandenes Indigoweiß zurückzuführen sein.

Das dem Indoxyl isomere Oxindol

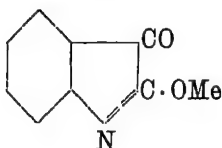


ist physiologisch nicht geprüft.

Isatin,



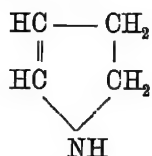
ein Oxydationsprodukt des Indigo, ist physiologisch nicht näher untersucht worden. Es besitzt schwach sauren Charakter und bildet mit Metallen Salze. Ihnen liegt augenscheinlich die tautomere Laktimform zugrunde.



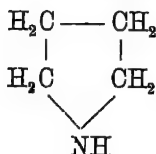
#### b) Hydrierte Basen

(Zyklische Imine)

Durch Hydrierung steigert sich die Wirksamkeit, was vielleicht mit einer Steigerung der Basizität zusammenhängt. Pyrrolin, das zweifach hydrierte Pyrrol (Dihydropyrrol),

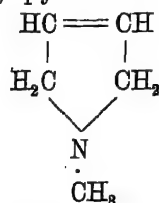


kommt in seiner Basizität einem sekundären aliphatischen Amin gleich. Das vollständig hydrierte Produkt, das Pyrrolidin (Tetrahydropyrrol),



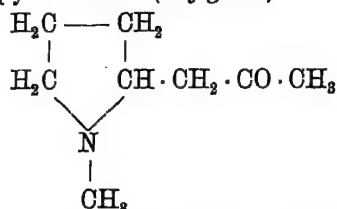
ist eine ammoniakalisch riechende Flüssigkeit von stark alkalischer Reaktion. Es bewirkt sowohl beim Kalt- wie beim Warmblüter schon in verhältnismäßig kleinen Dosen zentrale Lähmung und steigert die Erschöpfbarkeit der motorischen Nervenendigungen. Beim Frosch bewirkt es sogar vollständige Lähmung derselben.<sup>1</sup>

Von einfachen Derivaten des Pyrrolins resp. Pyrrolidins sind verschiedene bekannt: N-Methylpyrrolin



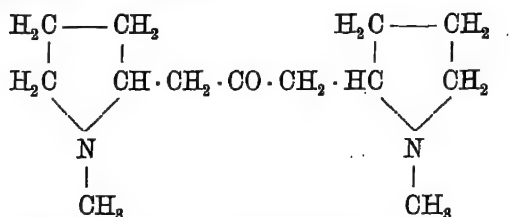
Es kommt in der Natur vor und zwar in den Tabakblättern und dem schwarzen Pfeffer.

1-Methyl-2-acetonylpyrrolidin (Hygrin)



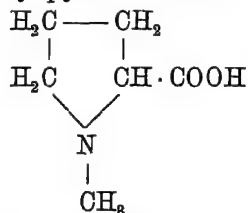
Es stellt ein in den Kokablättern vorkommendes, stark basisch reagierendes Alkaloid dar.

Kushygrin, ein Hygrin in dem ein Wasserstoff durch einen 1-Methylpyrrolidinrest ersetzt ist:



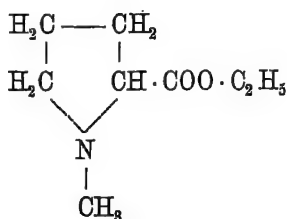
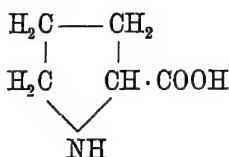
Es kommt neben Hygrin in den Kuskoblättern vor.

Hygrinsäure (1-Methylpyrrolidin-2-karbonsäure)



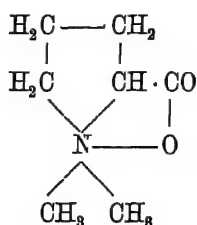
1) H. Hildebrandt, Liebigs Annalen 322, 128 (1902) und Ders., Arch. internat. de Pharm. 8, 503 (1901).

## Hygrinsäureäthylester

 $\alpha$ -Pyrrolidinkarbonsäure

Diese Verbindungen sind alle pharmakologisch nicht eingehend geprüft. Anzunehmen ist, daß die eine freie Karboxylgruppe enthaltenen Körper nur schwach wirksam sind. Was die Pyrrolidinkarbonsäure anbelangt, so sei erwähnt, daß sie sich aus vielen Eiweißarten darstellen läßt. Schon dieser Umstand läßt auf eine pharmakologische Indifferenz schließen.

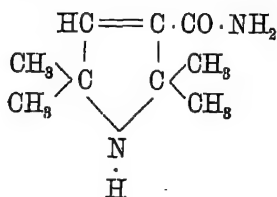
Das gleiche gilt vom Stachydrin, einem Methylbetain der Hygrinsäure (Dimethylbetain der  $\alpha$ -Pyrrolidinkarbonsäure)



Es kommt in den Knollen des *Stachys tubifera* vor, die vom Menschen als Nahrungsmittel genossen werden.

Sein pharmakodynamisches Verhalten stimmt mit dem der übrigen Betaine überein.

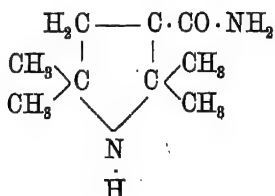
## Tetramethylpyrrolinkarbonsäureamid





lähmt weiße Mäuse zentral und tötet sie in Gaben von 0,05 g subkutan nach fünf Stunden.

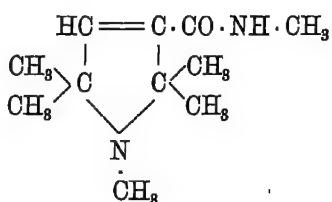
Das gesättigte Tetramethylpyrrolidinkarbonsäureamid



ist weniger giftig. 0,1 g in den Kehllymphsack eines Frosches injiziert bewirkt nach kurzer Zeit zentrale Lähmung, während das Herz noch stundenlang weiterschlägt. Die Erregbarkeit der motorischen Nerven ist stark herabgesetzt in einem Stadium, wo das Herz noch kräftig schlägt. Auf die roten Blutkörperchen wirkt es zersetzend ein.

Beim Kaninchen haben Gaben beider Basen bis zu 3 g auf das Körperkilo keine akuten Wirkungen. Sie stehen somit in ihrer Wirksamkeit dem Pyrrolin resp. Pyrrolidin nach. Vielleicht hängt dies an den Löslichkeitsverhältnissen.

N-Methyltetramethylpyrrolinkarbonsäuremethyleamid

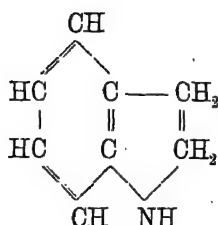


verhält sich qualitativ wie die nicht N-methylierte Base.

Leider sind für alle diese Verbindungen die quantitativen Verhältnisse nicht festgestellt, so daß sich kein genauer Vergleich anstellen läßt. Es wäre wünschenswert systematische Untersuchungen hierüber anzustellen.

Interessant ist der Vergleich des dynamischen Verhaltens dieser Säureamide mit dem der aromatischen. Die Verhältnisse sind weniger übersichtlich, weil sich nicht entscheiden läßt, wieviel von der Wirksamkeit auf die  $\text{CO} \cdot \text{NH}_2$ -Gruppe und wieviel auf den zyklischen Kern entfällt. Zweifellos machen sich beide geltend. Das ist schon aus der stark differenten Wirksamkeit des heterozyklischen Kerns heraus zu erwarten.

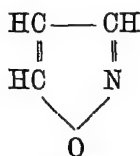
Durch Hydrierung nimmt Indol an Wirksamkeit zu. Dihydroindol (Indolin), das im Pyrrolkern hydrierte Indol,



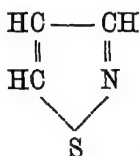
zeigt stärkere Giftwirkung als Indol.<sup>1</sup>

### Azole

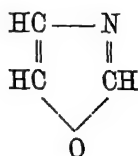
Mit diesem Namen werden zyklische Verbindungen bezeichnet, die aus einem fünfgliedrigen Ring bestehen, an dessen Aufbau ein Stickstoffatom, drei Kohlenstoffatome und als fünftes Glied ein Sauerstoff- oder ein Schwefelatom teilnehmen. Je nach der Stellung des Stickstoffes zum Sauerstoff oder Schwefel unterscheiden wir:



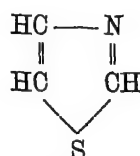
Isoxazol



Thio- $\alpha$ -monazol

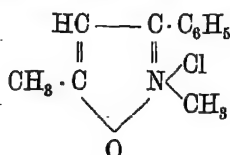


Oxazol



Thiazol

Das Isoxazol selbst ist nicht bekannt, dagegen wohl das Methylisoxazol. Die Isoxazole stellen schwache Basen dar. Pharmakologisch untersucht ist das Methylphenylisoxazol, resp. dessen Chlormethylat<sup>2</sup>:



Es bewirkt beim Frosch in Gaben von 0,02 g in den Lymphsack eingeführt in kurzer Zeit Atmungsstillstand und absteigende Lähmung des Zentralnervensystems mit sekundärer Lähmung der peripheren Nerven. Nach einigen Stunden ist die periphere Erregbarkeit ganz erloschen, während das Herz noch schlägt. Beim Warmblüter (Meerschweinchen, Kaninchen, Hund) bewirken Gaben von 0,1 g auf das Körperkilo subkutan gereicht Parese der hinteren Extremitäten, Zittern, Zuckungen und heftige klonische Krämpfe, deren Ursprung im Gehirn liegt. Die Sensibilität bleibt erhalten. Die Atmung ist verlangsamt, langgezogen

1) S. Cutitta, Über die physiologische Wirkung und das Verhalten im Organismus des Indolins (Dihydroindol) und seiner Derivate, Biochem. Zeitschr. 7, 349 (1908).

2) D. David, Pharmakologische Versuche über einige Isoxazole, Inaug.-Diss., München (1892). — H. Tappeiner, Über die Wirkung der Chlormethylate einiger Azole auf Atmung und Kreislauf, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 37, 325 (1896).

und unregelmäßig. Bei tödlichen Gaben erfolgt Atemstillstand, während das Herz noch einige Minuten weiter schlägt. Die Dosis minima letalis beträgt 0,11 g auf das Körperkilo. Vergiftungen durch kleinere Gaben endigen mit Genesung. 0,06 g auf das Körperkilo sind wirkungslos. Bei der Sektion erweisen sich die Lungen als ödematös und ecchymosiert. Auch tritt beim Warmblüter sehr früh Totenstarre ein. Beim Kaninchen zeigt sich im Beginn der Vergiftung eine merkliche Zunahme der Harnsekretion.

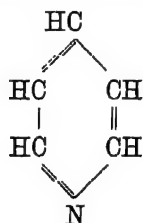
Die Oxazole sind schwache Basen. Sie sind pharmakologisch nicht geprüft.

Dasselbe gilt von den Thio- $\alpha$ -monazolen und den Thiazolen. Thiazol und seine alkylierten Homologen sind sehr flüchtige Flüssigkeiten, während die phenylierten Thiazole meist fest sind. Die Thiazole reagieren neutral.

#### 4. Sechsgliedrige Ringsysteme

##### a) Einfache Basen

Pyridin



lehnt sich in seinen physiologischen Eigenschaften dem Pyrrol an, wirkt aber schwächer als dieses. Daneben erinnert es an Benzol, mit dem es auch chemisch darin übereinstimmt, daß es ein sehr beständiger Körper ist. Beim Frosch<sup>1</sup> ruft es nach einem kurzen initialen zentralen Lähmungszustand, von dem sich das Tier bald erholt, gesteigerte Reflexerregbarkeit und klonische Krämpfe hervor, worauf dann allgemeine zentrale Lähmung, Atemstillstand und Aufhebung der Reflextätigkeit folgen. Im weiteren lähmt es die peripheren motorischen Nerven<sup>2</sup> und schädigt die Herztätigkeit. Auf 0,4 g pro 100 g Körpergewicht tritt Herzstillstand in Diastole ein.

Gleich dem Pyrrol bewirkt Pyridin beim Frosch, wenn es in relativ großen Gaben (0,4 g auf 100 g Gewicht) gereicht wird, ein Starrwerden der Muskulatur, namentlich des Rumpfes und der vorderen Extremitäten, die das Leben überdauert. Die Tiere fühlen sich bretthart an.<sup>1</sup> Vor-

1) Eigene Beobachtung.

2) C. G. Santesson und G. Koraen, Über die Kurarewirkung einiger einfacher Basen, Skand. Arch. f. Physiol. 10, 201 (1900). — E. Harnack und H. Meyer, Untersuchungen über die Wirkungen der Jaborandialkaloide nebst Bemerkungen über die Gruppe des Nikotins, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 12, 394 (1880).

greifend mag bemerkt werden, daß diese Eigenschaft bei Derivaten des Pyridins noch stärker ausgeprägt ist.

Bei Warmblütern läßt sich für Pyridin wie für Benzol in erster Linie eine Wirkung auf die sensorischen Apparate feststellen, die es in lähmender Richtung beeinflusst.<sup>1</sup> Der Angriffspunkt erfolgt zentral und peripher. Es löst in kleinen Gaben schwache Narkose aus und lähmt die Endigungen der sensiblen Nerven. Dadurch setzt es das Empfindungsvermögen in der Haut und den Schleimhäuten herab. Auch lokal appliziert wirkt es hyp- und anästhesierend. Auf die Schleimhäute wirkt es bei größeren Gaben allerdings reizend infolge seiner lokal irritierenden Eigenschaften. Bei höheren Graden seiner Einwirkung beeinflusst es die motorischen Apparate, es steigert die Erregbarkeit der Reflexzentren und ruft gelegentlich fibrilläres Muskelzittern hervor.<sup>2</sup> In Gaben von 0,05 bis 0,1 g auf das Körperkilo zeigt es eine deutliche Wirkung auf das Respirationszentrum. Die Atmung wird verlangsamt, oberflächlicher und später unregelmäßig. Der Angriff auf das Respirationszentrum bewirkt bei größeren Gaben schließlich den Tod durch Atemstillstand.

Pyridin beeinflusst weiterhin die Blutzirkulation. In kleinen Gaben erregt es die Hemmungsapparate des Herzens und vermindert dadurch die Schlagfrequenz bei gleichzeitiger Verstärkung der Schläge. Größere Gaben haben eine Erlahmung der Herztätigkeit und Senkung des Blutdruckes zur Folge und bewirken schließlich Stillstand in Diastole. Bei tödlichem Ausgang überdauert die Herztätigkeit den Respirationsstillstand.

Endlich wirkt Pyridin, ähnlich wie Pyrrol, schädlich auf die roten Blutkörperchen. Doch ist auch diese Wirkung schwächer als beim Pyrrol. Es verursacht in größeren Gaben langsam eintretende Veränderungen, die sich auch morphologisch zu erkennen geben.<sup>3</sup>

Alle diese Wirkungen übt Pyridin nur in relativ größeren Gaben aus. Es stellt daher im großen und ganzen eine verhältnismäßig ungiftige Substanz dar. Mittelgroßen Hunden kann es wochenlang in täglichen Gaben von 1,0 g zugeführt werden, ohne andere Erscheinungen als zeitweise Erbrechen und Durchfälle auszulösen.<sup>4</sup> Auch Kaninchen sind sehr resistent dagegen. Die geringste letale Dosis beträgt für Säugetiere 0,8 g auf das Körperkilo, bei Kaltblütern etwas mehr.

1) L. Brunton and F. Tunnicliffe, On the physiological action of pyridine, Journ. of Physiol. 17, 272 (1894).

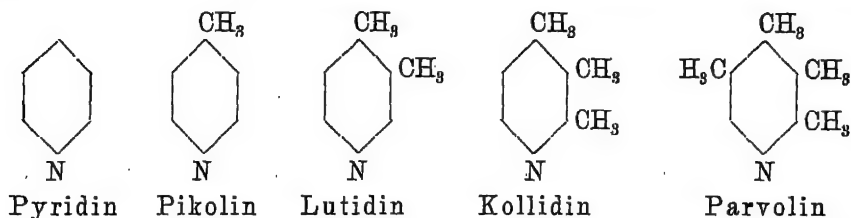
2) E. Harnack und Meyer, s. S. 427, Anm. 2. — Bochefontaine, Propriétés physiologiques de la pyridine, Compt. rend. de la soc. de Biol., sér. VII, 5 (1883). — Germain-Sée, Du traitement de l'asthme par la pyridine, Bull. génér. de Therp. (1885).

3) R. Heinz, Pyridin, Piperidin, Chinolin und Dekahydrochinolin, Virchows Arch. 122, 116 (1890).

4) W. His, Über das Stoffwechselprodukt des Pyridins, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 22, 253 (1887).

Die relativ schwache Wirksamkeit des Pyridins im Vergleich zum Pyrrol ist wohl auf das Fehlen einer Imidgruppe bei jenem zurückzuführen.

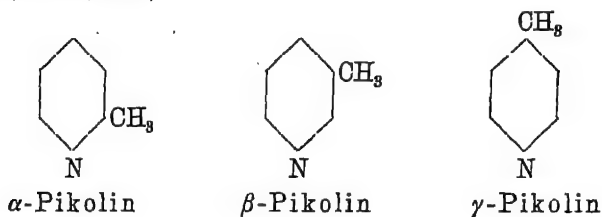
Durch den Zutritt aliphatischer Seitenketten, besonders von Alkylen, wird die Wirksamkeit des Pyridins gesteigert.<sup>1</sup> Sie nimmt mit der Zahl der angegliederten Gruppen zu, ohne daß qualitative Veränderungen sich geltend machen.<sup>2</sup> Die Steigerung erfolgt in nachstehender Reihenfolge:



In der gleichen Reihenfolge nimmt auch die Höhe der Siedepunkte zu.

Die Krampfwirkung, welche gegenüber dem Warmblüter für Pyridin, ebenso auch noch für Pikolin und Lutidin gering ist, steigert sich beim Kollidin und besonders beim Parvolin. Diese beiden letzteren rufen heftige allgemeine Konvulsionen hervor, worauf dann Lähmung folgt.

Der Ort der Substitution scheint ohne Einfluß auf die Wirkung zu sein. Die drei Pikoline,



verhalten sich gleich.

Ist die gleiche Anzahl von Kohlenstoff- und Wasserstoffatomen auf zwei oder mehrere Seitenketten verteilt, so ist die steigernde Wirkung größer, als wenn sie sich auf eine beschränkt. Äthylpyridin ( $\beta$ -Lutidin) steht in seiner Wirksamkeit dem Lutidin nach, Äthyl-Methylpyridin ( $\beta$ -Kollidin) dem Kollidin.

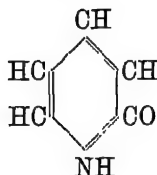
Pyridinderivate mit einer ungesättigten Seitenkette, z. B. Vinylpyridin ( $C_5H_4N$ )—CH=CH<sub>2</sub>, Allylpyridin ( $C_5H_4N$ )—CH<sub>2</sub>·CH=CH<sub>2</sub>,

1) Vohl und Eulenberg, Vierteljahrschr. f. gerichtl. Med. 14, 2 und Berl. klin. Wochenschr. (1871) 395. — Baeyer, Ber. d. deutsch. chem. Gesellsch. (1869) 398. — Baeyer und Ador, Annalen d. Chem. 155, 294. — Krämer, Ber. d. deutsch. chem. Gesellsch. (1870) 262. — Richard, Bull. de la soc. chim. de Paris 32, 486 (1879).

2) J. Mac Kendrick and J. Dewar, On the physiological action of the Chino-line an Pyridine Bases, Proc. roy. soc. of London 22, 432 (1874).

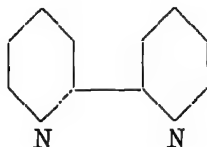
scheinen physiologisch nicht untersucht worden zu sein. Desgleichen nicht Pyridylalkohole, z. B. vom Typus  $(C_5H_4N) \cdot CH_2 \cdot CH \cdot OH \cdot CH_3$ , und Pyridylketone  $(C_5H_4N) \cdot CH_2 \cdot CO \cdot CH_3$ .

Das gleiche gilt für Halogenpyridine, Nitropyridine und Oxypyridine, z. B.  $\alpha$ -Oxypyridin,



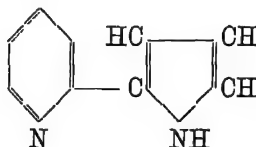
Durch die Verkettung zweier Pyridinmoleküle unter sich wird die pharmakologische Wirksamkeit nicht wesentlich verändert.

$\alpha$ - $\alpha'$ -Dipyridyl



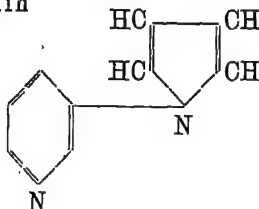
bewirkt beim Frosch<sup>1</sup> in Dosen von 0,01 g auf 100 g Tier Paresen und vorübergehende zentrale Lähmung. Bei 0,2 g treten zeitweilig klonisch-tonische Krämpfe der Extremitäten auf. Bei 0,5 g erfolgt zentrale Lähmung, in der das Tier innerhalb 24 Stunden zugrunde geht.

$\alpha$ - $\alpha'$ -Pyrrylpyridin ( $\alpha$ - $\alpha'$ -Pyridylpyrrol)



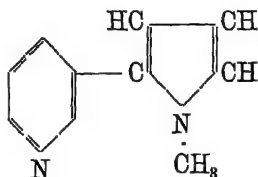
bewirkt beim Frosch<sup>1</sup> in Dosen von 0,1 und 0,2 g auf das Körperkilo Paresen der Extremitäten, verbunden mit tonisch-klonischen Krämpfen und danach zentrale Lähmung, von der sich das Tier erholt.

$\beta$ -N-Pyrrylpyridin

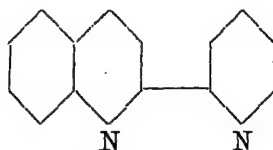


1) Eigene Versuche.

verhält sich ziemlich ähnlich, desgleichen  $\beta$ -2-N-Methylpyrrolpyridin (Nikotyrin)

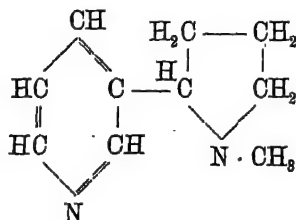


$\alpha$ - $\alpha'$ -Chinololpyridin



bewirkt beim Frosch<sup>1</sup> in Dosen von 0,15 g auf das Körperkilo leichte Paresen der Vorderbeine, von denen sich das Tier vollständig erholt. Bei 0,2 g sind die Paresen stärker und von zentraler Lähmung gefolgt, die von klonisch-tonischen Krämpfen unterbrochen wird. Nach einigen Tagen tritt der Tod ein.

Das Tetrahydronikotyrin, das Nikotin ( $\beta$ -1-Methyl-2-pyrrolidinpyridin)



wirkt zunächst erregend und danach lähmend auf die motorischen Zentren des Großhirns, des Rückenmarks und besonders des verlängerten Marks. Es löst beim Warmblüter heftige Aufregung und Unruhe, starke fibrilläre Muskelzuckungen und klonische Krämpfe aus, die allmählich einer Lähmung Platz machen.

Die gleiche Wirkung hat es beim Frosch<sup>2</sup>, wenigstens bei der *Rana esculenta*, während es bei der *Rana temporaria* sogleich Lähmung erzeugt mit einem charakteristischen kataleptischen Verhalten der Muskeln der Vorderbeine.<sup>3</sup> Die erforderliche Menge hierzu ist 4 mg pro 100 g Tier bei endolymphaler Applikation.

1) Eigene Versuche.

2) J. N. Langley and W. L. Dickinson, Pituri and Nicotin, Journ. of Physiol. 11, 265 (1890). — H. Handowsky und E. P. Pick, Untersuchungen über die pharmakologische Beeinflussbarkeit des peripheren Gefäßtonus des Frosches, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 71, 89 (1913).

3) G. Barger und H. Dale, l. c. S. 351, Anm. 3.

Außer dieser zentralen hat es ausgesprochene periphere Wirkungen. Seinen Hauptangriffspunkt bilden die peripheren Endigungen des parasympathischen Nervensystems, die es erregt. Es gehört also zur Gruppe der parasympathomimetischen Substanzen, als deren Hauptvertreter wir die aliphatischen Ammoniumbasen kennen gelernt haben. Wie das für alle diese Stoffe charakteristisch ist, werden seine Effekte durch Atropin aufgehoben bzw. sie treten nach vorausgegangener Atropinisierung nicht auf.<sup>1</sup>

Über den Begriff des parasympathischen Nervensystems verweise ich auf das auf S. 402 Gesagte. Wie dort auseinandergesetzt, gehört in seinen Wirkungsbereich einmal der Hemmungsapparat des Herzens. Derselbe wird durch Nikotin gereizt und die Herztätigkeit verlangsamt, bei höheren Wirkungsgraden auch ganz aufgehoben. Weiter ist die glatte Muskulatur zu nennen, soweit sie eben parasympathisch innerviert ist. Die Dünndarm-, Uterus- und Bronchialmuskulatur<sup>2</sup> wird zur Kontraktion gereizt. Hieraus resultieren Erbrechen, Darmkoliken, Durchfälle, Uteruskontraktionen usw.

Zu bemerken ist, daß es auf den isolierten Meerschweinchenuterus nicht merklich einwirkt, wohl aber den in situ belassenen, und zwar erregend, wahrscheinlich durch Erregung extrauterin gelegener parasympathischer Ganglien.<sup>3</sup> Auf den trächtigen Katzenuterus in situ wirkt es erregend, auf den nichtträchtigen zuerst hemmend, dann erregend.<sup>4</sup>

Auch auf die peripheren Blutgefäße übt Nikotin vorübergehend eine kontrahierende Wirkung aus, bewirkt also Blutdrucksteigerung.<sup>5</sup> Doch wird sie bald von einer Erschlaffung der Arterienwände resp. Drucksenkung gefolgt. Weiterhin ist eine Reizwirkung auf den Sphincter iridis und den Musculus ciliaris zu nennen, welche eine Verengung der Pupille, verbunden mit Akkomodationskrampf, nach sich zieht.<sup>6</sup> Der Pupillenverengung geht bei der Katze eine Erweiterung voraus. In dieselbe Kategorie gehört die Verengung der Lidspalte und das Schließen der Membrana nictitans.

1) E. Harnack und H. Meyer, Untersuchungen über die Wirkungen der Jabo-  
randialkoloide nebst Bemerkungen über die Gruppe des Nikotins, Arch. f. exp. Path. u.  
Pharm. 12, 366 (1880). (Dasselbst ältere Literatur.)

2) G. Bae hr und E. P. Pick, Pharmakologische Studien an der Bronchialmuskulatur der überlebenden Meerschweinchenlunge, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 74, 41 (1913).

3) T. Sugimoto, Pharmakologische Untersuchungen am überlebenden Meerschweinchenuterus, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 74, 27 (1913).

4) Langley und Anderson, Journ. of Physiol. 19, 122 (1895). — A. Cushny, On the movements of the uterus, ebenda 35, 1 (1906).

5) H. Handowsky und E. P. Pick, l. c. S. 431, Anm. 2.

6) J. N. Langley und H. K. Anderson, On the mechanism of the movements of the iris, Journ. of Physiol. 13, 554 (1892).



Als weitere Muskelwirkung ist eine vorübergehende Kontraktion der Harnblase zu nennen.

Zu bemerken ist, daß Nikotin auch eine direkte Wirkung auf die Muskulatur ausübt. Das ist z. B. nachgewiesen für die Muskeln des Frosches und des Blutegels. Es erhöht ihren Tonus und reizt sie zur Kontraktion.<sup>1</sup> Auch darin gleicht es den aliphatischen Ammoniumbasen. Direkt auf Muskelfasern appliziert ruft es in denselben tonische Kontraktionen hervor.<sup>2</sup> Ebenso beeinflusst es den Herzmuskel, den es schädigt.

Endlich gehört in das Wirkungsbild des Nikotins eine Steigerung der Tätigkeit der unter dem Einfluß der parasympathischen Nerven stehenden Drüsensekretionen, d. h. eine vermehrte Speichel-, Schweiß-, Schleim-, Tränen- und Darmsaftabsonderung.

Bezüglich der zentralen Wirkungen des Nikotins ist noch zu bemerken, daß es gemäß dem weiter oben Gesagten die Atmung in kleinen Dosen erregend, in größeren lähmend beeinflusst<sup>3</sup>, d. h. im Verlauf der Vergiftung wird die Atmung zunächst beschleunigt, dann verlangsamt. In gleicher Weise wird das Vasomotorenzentrum beeinflusst. Nach anfänglicher Blutdrucksteigerung erfolgt Sinken desselben.

Außer den erwähnten Wirkungen auf das zentrale und periphere Nervensystem hat Nikotin die Eigenschaft, die Zellen der sympathischen Ganglien zu lähmen. Hierdurch wird ein von den präganglionären Fasern geleiteter Reiz von den postganglionären nicht weitergeleitet.<sup>4</sup>

Die Nikotinwirkungen haben wir als parasympathomimetische bezeichnet. Es darf nicht außer acht gelassen werden, daß man sie auch als sympathoparalytische auffassen könnte. Dies stimmt mit ihrer lähmenden Wirkung auf die sympathischen Ganglien überein. In neuerer Zeit neigt man vielfach der letzteren Anschauung zu.

Endlich ist zu erwähnen, daß Nikotin beim Frosch die peripheren Endigungen der motorischen Nerven lähmt.<sup>1</sup>

Aus der Aufzählung der Einzelwirkungen läßt sich die Symptomatologie der Nikotinvergiftung im großen und ganzen erklären. Die akute Form derselben äußert sich im Tierversuch in Aufregung, Angstgefühl, Zittern, Speicheln, Dyspnoe, Schwanken, Zusammenstürzen, tonisch-klonischen Krämpfen der Körpermuskulatur, die von Lähmung gefolgt werden, und schließlich Tod durch Atemstillstand. Bei größeren Gaben stürzen die Tiere mit einem Schrei zusammen, worauf klonische und tonische Krämpfe

1) Langley and Dickinson, l. c. S. 431, Anm. 2.

2) H. Fühner, Über den Antagonismus Nikotin-Curare, Pflügers Arch. 129, 107 (1909).

3) H. Winterberg, Über die Wirkung des Nikotins auf die Atmung, nebst einem Anhang über die Wirkung des Nikotins auf den Kreislauf, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 43, 400 (1900). (Dasselbst ältere Literatur.)

4) Langley and Dickinson, Proc. Roy. Soc. London 46, 423 (1880).

sich einstellen, denen Tod in wenigen Minuten folgt. Besonders empfindlich sind Vögel. Auf einen Tropfen stürzen Tauben, Sperlinge plötzlich zusammen, bekommen tetanische Krämpfe und sind in einer Minute tot. 5 mg genügen, um einen mittelgroßen Hund in drei Minuten zu töten. Für Kaninchen sind 0,0025 bis 0,005 g auf das Körperkilo die letale Dosis, für Meerschweinchen 0,001 g auf 100 g Tier. Beim Menschen können schon wenige Zentigramme schwere Vergiftungserscheinungen herbeiführen.

Beim Menschen äußert sich die akute Nikotinvergiftung in ihren leichten Graden in Schwindel, Schwächegefühl, Speichelfluß, kaltem Schweiß, Erbrechen, Durchfall, kleinem, unregelmäßigem Puls und meist verlangsamtem, erschwertem Atmen. Bei Aussetzen des Giftes tritt Erholung ein. Bei schwerer Vergiftung kommt es zu Verwirrung mit lautem Aufschreien, Bewußtlosigkeit, Stupor, schlechter, röchelnder Atmung, schwacher und verlangsamter Herztätigkeit, worauf später Krämpfe und tonische Kontrakturen folgen. Bei verzögertem Verlauf besteht das Vergiftungsbild in Singultus, Erbrechen, diarrhoeischen, blutigen Darmentleerungen, verlangsamtem, intermittierendem Puls, erschwelter Atmung bis zu Erstickungsanfällen, klonisch-tonischen Krämpfen und Tod.

Die chronische Nikotinvergiftung, wie sie bei Tabakrauchern vorkommt, äußert sich in Herzklopfen, Beschleunigung der Herzschlagfolge, Irregularität des Pulses, unangenehmen Sensationen in der Herzgegend, ausstrahlenden Schmerzen in die linke Schulter, stenokardischen Anfällen und Gefühl der Atembehinderung. Dazu kommen Sehstörungen, die in Herabsetzung der zentralen Sehschärfe mit zentralem Skotom für Rot und Grün oder auch absolutem Ausfall des Farbensehens bestehen. Weiterhin sind zu nennen Ungleichheit der Pupillenweite, Aufregung, Unruhe, Schlaflosigkeit, Schwindel, allgemeines Unbehagen, Schwächezustände, psychische Depression und Muskelzittern.

Die bisherigen Schilderungen beziehen sich auf das in den Blättern der Tabakpflanze und einigen verwandten Arten vorkommende l-Nikotin. Das synthetisch gewonnene r-Nikotin unterscheidet sich von ihm dadurch, daß es in seiner Wirksamkeit jenem quantitativ bedeutend nachsteht. Es ist nur zirka halb so giftig als jenes. In Dosen, in denen l-Nikotin bei Tieren die oben erwähnten schweren Symptome der akuten Vergiftung hervorruft, löst r-Nikotin nur ein Sträuben des Felles und ein leichtes Zittern aus, von dem sich die Tiere erholen.<sup>1</sup> 1,5 mg verstärken nur das Zittern. Aus dem dynamischen Verhältnis des r- zum l-Nikotin läßt sich auf Wirkungslosigkeit des d-Nikotins schließen.

In der Therapie wird Nikotin nicht verwendet.

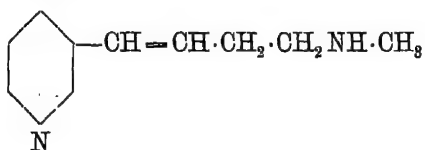
l-Nikotin ist eine farblose, stark lichtbrechende, wasseranziehende, scharf und brennend schmeckende, wenig riechende Flüssigkeit, die sich an der Luft unter Zer-

<sup>1</sup>) Mayer, bei A. Pictet und A. Rotschy, Synthese des Nikotins, Ber. d. deutsch. chem. Gesellsch. 37, 1233 (1904).

setzung bräunt und dabei den charakteristischen Tabakgeruch annimmt. Mit Säuren bildet es Salze. Die wässrige Lösung reagiert stark alkalisch.

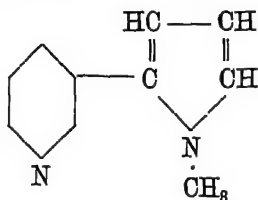
Wie aus dem Dargelegten hervorgeht, hat Nikotin parasymphomimetische Eigenschaften. Es gleicht darin dem Imidazolyläthylamin. Nun ist bei der Besprechung des letzteren die Ansicht ausgesprochen worden, daß die Verbindung eines stickstoffhaltigen heterozyklischen Systems mit dem aliphatischen Aminrest für das Zustandekommen dieser Eigenschaften maßgebend sein könne. Faßt man das Nikotin als einen heterozyklischen Kern auf, in welchem das aliphatische Amin zu einem Ring geschlossen ist, so hat man ein vollkommenes Analogon hierzu. Als ein ähnliches System unter den sympathomimetischen Substanzen haben wir das Tetrahydro- $\beta$ -naphthylamin kennen gelernt.

Interessant in dieser Beziehung und die eben dargelegte Auffassung bestätigend ist die Tatsache, daß eine dem Nikotin isomere Base, das  $\beta$ -Pyridyl- $\delta$ -butylenmethyamin, das Metanikotin, in welchem nach des Entdeckers Auffassung<sup>1</sup> der Pyrolidinring des Nikotins aufgespalten ist und das eine sekundäre Base darstellt,



qualitativ wie Nikotin wirkt<sup>2</sup> und nur in quantitativer Hinsicht von ihm abweicht, insofern, als es ihm in seiner Wirksamkeit bedeutend nachsteht. Es ist ca. 10 mal weniger wirksam.

Andererseits hat das N-Methyl- $\beta$ -pyrryl-m-pyridin, das Nikotyrin,



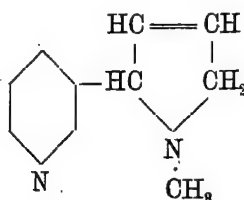
keine parasymphomimetische Eigenschaften. Der ungesättigte Pyrrrolring kann eben nicht als geschlossene Seitenkette betrachtet werden.

Nach dem Gesagten wäre zu erwarten, daß eine dem Nikotin analoge Verbindung, die statt eines Pyridinringes einen hydroxylierten Benzolring enthält, sympathomimetische Eigenschaften habe. Eine solche Verbindung ist meines Wissens nicht dargestellt.

1) A. Pinner, Über Nikotin (Metanikotin), Ber. d. deutsch. chem. Gesellsch. 27, 1056 u. 2862 (1894).

2) K. J. Ringhartz, Beitrag zur Kenntnis der Wirkung des Metanikotin, Inaug.-Diss., Kiel 1895.

Bemerkenswert ist, daß  $\beta$ -1-Methyl- $\Delta^3$ -pyrrolylpyridin (Nikotein),



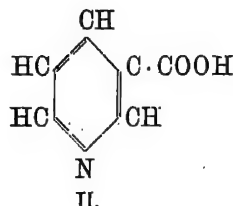
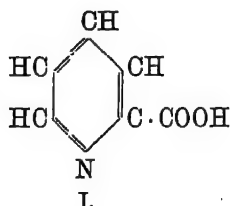
das dem Nikotin analoge Pyrrolinderivat, das sich also von jenem nur durch einen Mindergehalt von zwei Wasserstoffatomen unterscheidet, die gleichen physiologischen Eigenschaften hat, wie 1-Nikotin. Es besteht nur ein quantitativer Unterschied, indem es weit giftiger ist als dieses.<sup>1</sup> 4 mg auf 100 g Tier endolymphal beigebracht töten Frösche, während die gleiche Menge Nikotin nur die weiter oben erwähnten Symptome hervorrufen. Hieran ist somit die Doppelbindung schuld. Gleich dem Nikotin kann man die Verbindung als eine dem Pyridinkern angegliederte, zum Ring geschlossene aliphatische Kette bezeichnen.

Dihydronikotin,  $C_{10}H_{16}N_2$ , das sich vom Nikotin nur durch einen Mehrgehalt von zwei Wasserstoffatomen unterscheidet, zeigt physiologische Eigenschaften, die denen des 1-Nikotins ähnlich sind.<sup>2</sup>

Hexahydronikotin<sup>3</sup> und Oktohydronikotin<sup>2</sup> sind physiologisch nicht näher untersucht.

Der Eintritt freier Karboxylgruppen in das Pyridinmolekül zieht hier wie überall eine bedeutende Abschwächung der physiologischen Wirksamkeit nach sich.

$\alpha$ -Pyridinkarbonsäure (Pikolinsäure) (I) und  $\beta$ -Pyridinkarbonsäure (Nikotinsäure) (II)



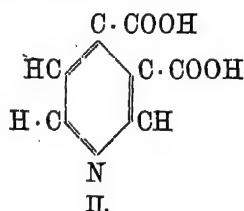
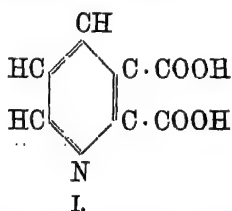
sind physiologisch sehr wenig wirksam.

1) Veyrassat, s. bei A. Pictet und A. Rotschy, Über neue Alkaloide des Tabaks, Ber. d. deutsch. chem. Gesellsch. 34, 704 (1901); s. auch ebenda 25, 1901 (1892).

2) Blau, Ber. d. deutsch. chem. Ges. 26, 628 u. 1029 (1893).

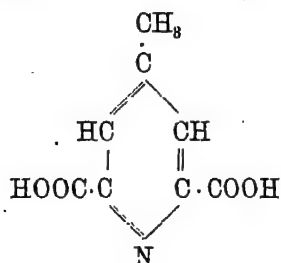
3) A. V. Hill, The mode of action of nicotine and curari etc., Journ. of Physiol. 39, 361 (1909).

## Dikarbonsäuren, Chinolinsäure (I) und Cinchomeronsäure (II)



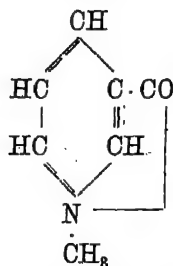
scheinen nicht untersucht worden zu sein.

## Der Methylpyridindikarbonsäure (Uvitoninsäure)

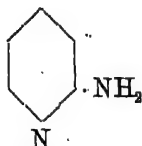


kommen antiseptische Eigenschaften zu.<sup>1</sup>

Die zum Betain abgesättigte, am Stickstoff methylierte Nikotinsäure, das Methylbetain der Nikotinsäure (Trigonellin),



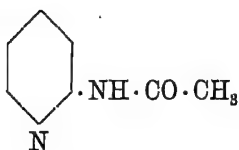
ein im Samen der Leguminose *Trigonella foenum graecum* vorkommendes Alkaloid, ist entsprechend dem Verhalten der übrigen Betaine ohne physiologische Wirkung.

 $\alpha$ -Aminopyridin<sup>2</sup>

bewirkt beim Frosch zentrale Erregung, welcher Paralyse folgt, in der bei größeren Dosen der Tod eintritt. Bei Kaninchen und Hunden erzeugt es klonische Zuckungen.

1) C. Böttiger, Über synthetische Pikolinmonokarbonsäure und Pyridinkarbonsäure, Ber. d. deutsch. chem. Ges. 14, 67 (1881).

2) A. Pitini, Ann. chim. analit. appl. 2, 213 (1914), (cit.).

Acetyl- $\alpha$ -aminopyridin

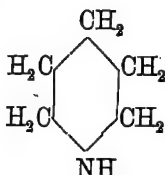
wirkt, wie alle N-acetylierten Produkte, schwächer als die nichtacetylierte Substanz.

Die Alkylierung am Stickstoff unter Bildung von Pyridiniumsalzen setzt die Wirksamkeit des Pyridins herab. Die so entstandenen Produkte wirken wie alle Ammoniumbasen lähmend auf die peripheren Endigungen der dem Willen unterstellten motorischen Nerven.

b) Hydrierte Basen  
(Zyklische Imine)

Durch den Eintritt von Wasserstoffatomen in das Pyridinmolekül wird seine Dynamik erhöht. Dabei werden vorwiegend die auf der basischen Komponente beruhenden Eigenschaften verstärkt, wie es auch chemisch stärkeren basischen Charakter hat, als das nichthydrierte Produkt. Die Verstärkung der Wirksamkeit ist zum Teil auf den Umstand zurückzuführen, daß aus dem relativ wenig reaktionsfähigen Stickstoff eine sehr wirksame Iminogruppe entsteht.

Piperidin



(als salzsaures Salz untersucht) steht in seinen physiologischen Eigenschaften dem Pyridin nahe, wirkt aber viel stärker als es. Entsprechend dem eben Gesagten erstreckt sich die Steigerung in erster Linie auf seine Wirkung auf die motorischen Elemente, während die auf das Sensorium in geringerem Maße verstärkt ist.<sup>1</sup> Piperidin ist vor allem ein Krampf- und lähmendes Gift, es ruft beim Warmblüter Zittern und Zuckungen hervor, im weiteren klonische Krämpfe, die bei stärkerer Vergiftung einer zentralen motorischen Lähmung Platz machen. Auch die Reflexerregbarkeit wird gesteigert.

Beim Frosch wirkt es gleich dem Pyridin zunächst zentral lähmend (wohl sensorisch), darauf erregend, indem es gesteigerte Reflexerregbarkeit und tonisch-klonische Krämpfe auslöst, schließlich lähmend,

1) Das gleichfalls eine Iminogruppe besitzende Pyrrol kommt in seinem physiologischen Charakter dem Piperidin näher als dem Pyridin, steht aber insgesamt hinter dem Piperidin zurück.

und zwar zunächst zentral, später peripher.<sup>1</sup> Bei Dosen von 0,07 g auf 100 g Körpergewicht erholen sich die Tiere nicht mehr.

Es übt einen deletären Einfluß auf den Kreislauf aus, indem es durch Reizung des Vasomotorenzentrums die peripheren Gefäße zur Kontraktion bringt. Später schwächt es die Herztätigkeit. Bei größeren Dosen bewirkt es Herzstillstand in Systole<sup>2</sup> Weiterhin wird die Atmung in Mitleidenschaft gezogen. Sie wird verlangsamt und nimmt oberflächlichen Charakter an. Bei widerstandsfähigen Herzen erfolgt der Tod durch Atemstillstand.

Auf die sensible Sphäre übt Piperidin nur eine schwache Wirkung aus. Es bewirkt leichte Benommenheit und Stupor.

Piperidin ist des ferneren ein Blutgift, es schädigt gleich dem Pyridin, und zwar stärker als dieses, die roten Blutkörperchen unter Vakuolenbildung in denselben.<sup>3</sup>

Die minimale tödliche Dosis liegt für den Frosch und die Maus bei 0,07 g auf 100 g Tier<sup>4</sup>, für das Kaninchen bei 0,5 g auf das Körperkilo.

Es soll noch angeführt werden, daß Piperidin die Lösungsfähigkeit des Blutserums für Harnsäure und harnsaures Natrium erhöht.

Es ist interessant, zu notieren, daß Piperidin, wie auch andere zyklische Imine, mit den zyklischen Ketonen große Ähnlichkeit haben, mit dem Unterschied allerdings, daß bei den Ketonen die zentrale, bei den Iminen die periphere Wirkung mehr hervortritt. Letztere ist eben eine Funktion des basischen Charakters. Der physiologischen Ähnlichkeit entspricht eine chemische, insofern als beide Körperklassen eine sehr reaktionsfähige Gruppe haben, welche den durch den zyklischen Bau bedingten Charakter erhöht. Die Imingruppe als stickstoffhaltiger Radikal richtet ihren Angriff schon an und für sich auf die motorischen Elemente.

Wie beim Pyridin und den stickstofffreien Benzolderivaten nimmt auch beim Piperidin die Wirksamkeit unter dem Einfluß der Alkylierung an den Kohlenstoffatomen zu. Es betrifft dies sowohl die Wirkung auf

---

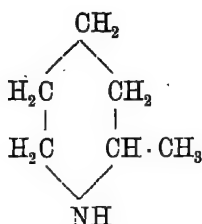
1) B. Moore and R. Row, A comparison of the physiological actions and chemical constitution of piperidine, coniine and nicotine, Journ. of Physiol. **22**, 273 (1897). — Santesson und Koraen, l. c. s. S. 399, Anm. 1. — E. Harnack und H. Meyer, l. c. s. S. 432, Anm. 1. — Heinz, l. c. s. S. 428, Anm. 3. — Eigene Beobachtungen.

2) W. Fließ, Du Bois Reymonds Arch. (1882) 111. — Derselbe, Inaug.-Diss., Berlin (1883). — R. Thielemann, Die physiologische Wirkung des Piperidins, Inaug.-Diss., Marburg (1896).

3) A. Gürber, Untersuchungen über die physiologischen Wirkungen der Lupetidine und verwandter Körper und deren Beziehungen zu ihrer chemischen Konstitution, Arch. f. (Anat. u.) Physiol. (1890) 401. — H. v. Ackeren, Weitere Beiträge zur Wirkung des Piperidins auf die roten Blutkörperchen, Inaug.-Diss., Würzburg (1894).

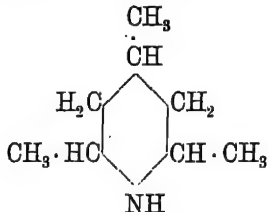
4) H. Hildebrandt, l. c. s. S. 423, Anm. 1. — Jacoby, Hayashi u. Szubinski, l. c. s. S. 238, Anm. 1.

das Herz und die Medullarzentren (Atem- und Gefäßtätigkeit), wie auch die auf die motorischen Nervenendigungen. Während Piperidin (als neutrales Salz) erst in Dosen von 0,5 g auf das Körperkilo für Kaninchen tödlich ist, genügen von  $\alpha$ -Methylpiperidin ( $\alpha$ -Pipekolin)



bereits 0,3 g.<sup>1</sup> 0,04 g Piperidin auf 100 g Tier erzeugen bei weißen Mäusen bloß Krämpfe, die gleiche Menge  $\alpha$ -Pipekolin führt dagegen rasch zum Tod.<sup>2</sup>

Die weitere Angliederung von Methylgruppen erhöht jedoch die Wirksamkeit nicht mehr.  $\alpha$ - $\alpha'$ -Dimethylpiperidin (Lupetidin) ist sogar weniger wirksam als  $\alpha$ -Pipekolin, wohl aber immer noch wirksamer als Piperidin. Die minimale tödliche Dosis ist für das Kaninchen 0,4 g auf das Körperkilo. Die Angliederung einer dritten Methylgruppe vermindert die Wirksamkeit, 2-4-6-Trimethylpiperidin (Kopellidin)



ist nicht wirksamer als Piperidin. Die minimale tödliche Dosis bei der Maus beträgt 0,07 g auf 100 g Tier.<sup>3</sup>

Eine Zunahme der Wirksamkeit sowohl gegenüber den motorischen Zentren, wie auch den Nervenendapparaten läßt sich beim einfach substituierten Piperidin mit zunehmender Länge der Kette, bzw. zunehmendem Molekulargewicht des aliphatischen Substituenten nachweisen. Es macht sich also hier der gleiche Einfluß geltend, wie beim Benzol und seinen einfachen Derivaten. Die Wirksamkeit steigt vom  $\alpha$ -Methylpiperidin (Pipekolin) über das  $\alpha$ -Äthyl- zum  $\alpha$ -Propylpiperidin ( $\alpha$ -Koniin). Die Progression ist eine geometrische und verhält sich, wenn die Wir-

1) R. und E. Wolfenstein, Über den Zusammenhang zwischen chemischer Konstitution und physiologischer Wirkung in der Piperidinreihe, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **34**, 2408 (1901).

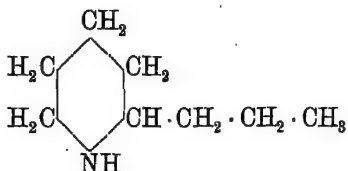
2) H. Hildebrandt, Pharmakologische Studien über synthetisch hergestellte Basen aus der Piperidinreihe, Zeitschr. f. physiol. Chem. **43**, 249 (1904).

3) Jacobj, Hayashi und Szubinski, l. c. S. 238, Anm. 1.



kung für Piperidin gleich 1 gesetzt ist, für die Reihe Piperidin:Methyl-:Äthyl-:Propylpiperidin wie 1:2:4:8.<sup>1</sup> Bei weitergehender Alkylierung kehrt sich das Verhältnis dann wieder um.

Das wirksamste Glied dieser Reihe, das  $\alpha$ -Koniin,



ist sehr wirksam, nebenbei gesagt weit mehr, als das entsprechende  $\alpha$ -Propylpyridin (das Konyrin). Es bewirkt wenigstens beim Warmblüter heftige Krämpfe, denen bald Lähmung folgt, weiterhin namhafte Herabsetzung der Erregbarkeit der Endigungen der motorischen Nerven in den Körpermuskeln. Auf das Herz wirkt es in der Weise ein, daß die hemmenden Nervenfasern gelähmt werden.<sup>2</sup> Den Blutdruck erhöht es wie Piperidin. Die Respiration lähmt es und bringt sie schließlich zum Stillstande. Dies soll durch periphere Phrenicuslähmung geschehen.<sup>3</sup> Die Sensibilität läßt es unbeeinflusst, auch die Reflexvorgänge im Rückenmark werden durch niedere Dosen nur wenig tangiert.

Die lähmende Wirkung auf die peripheren Endigungen der motorischen Nerven tritt bei Fröschen sehr früh ein. Dies ist der Grund, weshalb Koniin bei diesen Tieren keine Krämpfe erzeugt. Wird ein Körpergebiet durch Unterbindung der Gefäße von der lähmenden Wirkung auf die motorischen Nervenendigungen ausgeschlossen, so brechen heftige Konvulsionen in diesem Körperteile aus.

Die hohe Wirksamkeit des Koniins gibt sich in seiner großen Toxizität kund. Schon ein Tropfen der Flüssigkeit in den Konjunktivalsack eines Kaninchens gebracht tötet es in neun Minuten, drei Tropfen in den Konjunktivalsack einer Katze instilliert töten sie in eineinhalb Minuten. Fünf Tropfen in den Schlund eines kleinen Hundes gebracht töten ihn in einer Minute.

Die minimale tödliche Gabe des salzsauren Koniins liegt bei intravenöser Injektion zwischen 0,015 und 0,02 g auf das Kilo Kaninchen.

$\alpha$ -Koniin kommt neben anderen verwandten Alkaloiden im Fleckschirling (*Conium maculatum*) vor. Beiläufig sei erwähnt, daß der Schirlingssaft im alten Athen als Tötungsmittel für Staatsverbrecher verwendet wurde. Sokrates starb an Koniin.

Tritt die gleiche Anzahl Kohlenstoffatome in Gestalt mehrerer oder eines einzigen Radikals an ein Piperidinmolekül heran, so wird die Wirksamkeit im ersteren Fall weniger gehoben als im letzteren. Koniin ist

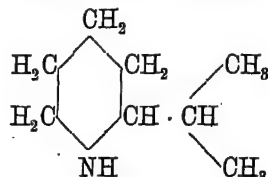
1) A. Gürber, l. c. s. S. 439, Anm. 3.

2) E. Harnack und H. Meyer, l. c. s. S. 432, Anm. 1.

3) H. Hayashi u. K. Muto, Über die Ursache der Atemlähmung bei der Koniin- und Blausäurevergiftung, Arch. f. exp. Path. und Pharm. 48, 356 (1902).

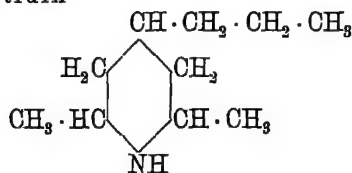
weit wirksamer als Trimethylpiperidin. Letzteres wirkt ungefähr gleich stark wie Piperidin, es ist tödlich in Dosen von 0,5 g auf das Körperkilo Kaninchen. Vom Konin genügen schon 0,09 g subkutan, vom 2-Methyl-5-äthylpiperidin sind 0,1 g notwendig.

Die Angliederung einer verzweigten Kette verstärkt die Piperidinwirkung weniger stark als die einer normalen. Isopropylpiperidin,



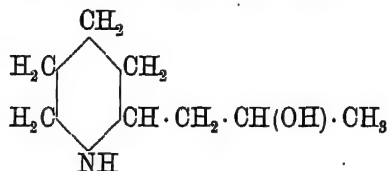
ein Isomeres des Konins, wirkt qualitativ wie dieses, aber schwächer.

Die Substitution am  $\beta$ -Kohlenstoffatom wirkt weniger verstärkend als die am  $\alpha$ -Kohlenstoff.  $\beta$ -Propylpiperidin ist nur ca. halb so wirksam als  $\alpha$ -Konin.<sup>1</sup> Im übrigen findet man auch in der  $\beta$ -Reihe eine Verstärkung der Wirksamkeit mit zunehmender Länge der Kohlenstoffkette.  $\beta$ -Propylpiperidin ist doppelt so giftig als  $\beta$ -Äthylpiperidin. Es wirkt auf Kaninchen tödlich in einer Dosis von 0,15 g auf das Körperkilo, während letzteres es bloß in einer solchen von 0,3 g tut.<sup>2</sup> Ebenso hat sich Propyllupetidin



wirksamer erwiesen als Äthyllupetidin und dieses wirksamer als Methylupetidin (Kopellidin). Auch in dieser Reihe steigt bei arithmetischer Progression des Molekulargewichts die Wirksamkeit in geometrischer Progression. Beim Isobutyllupetidin zeigt sich eine Verringerung gegenüber dem vorhergehenden Gliede, während beim Hexyllupetidin sich wiederum eine Steigerung bemerkbar macht.

Das Vorhandensein einer Hydroxylgruppe in der Seitenkette schwächt die Wirkung ab. Konhydrin ( $\alpha$ -Äthylpiperidylalkin)

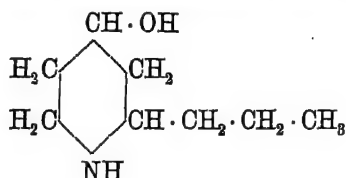


1) Ehrlich, siehe bei D. Granger, Spaltung des synthetischen  $\beta$ -Propylpiperidins in seine aktiven Komponenten, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **30**, 1060 (1897).

2) Ehrlich, siehe bei A. Günther, Synthese des d- und l- $\beta$ -Äthylpiperidins, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **31**, 2134 (1898). — F. W. Semmler, ebenda **37**, 2428 (1904).

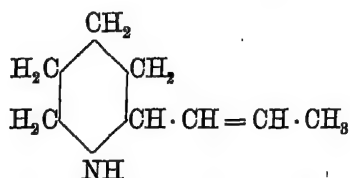
wirkt schwächer als Koniin. Erst 0,04 g auf 100 g Meerschweinchen subkutan beigebracht bewirken vorübergehende zentrale Lähmung mit Temperaturabfall. Qualitativ kommt es dem Koniin gleich.<sup>1</sup>

Verbindet man ein Hydroxyl mit einem Kernkohlenstoff, so nimmt die Wirksamkeit noch weiter ab. 0,04 g pro 100 g Meerschweinchen bewirken nur noch vorübergehenden Temperaturabfall. Erst bei höheren Dosen macht sich Lähmung geltend. Ein Repräsentant dieser Gruppe ist das Pseudokonhydrin, ein Strukturisomeres des Konhydrins



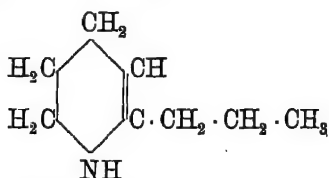
Das Verdecken der Hydroxyle durch Ätherbildung hebt die Wirkung auf und fördert die dem Piperidin eigene Krampfwirkung.

Eine Zunahme zeigt sich in der physiologischen Wirksamkeit der Piperidinderivate, wenn sie in ihre ungesättigten Isologen umgewandelt werden, wobei es gleichgültig ist, ob die ungesättigten Valenzen sich im Kern oder in der Seitenkette befinden. Die dem Koniin nahestehenden ungesättigten Koniceine sind wirksamer als Koniin.<sup>2</sup> 5 mg  $\beta$ -Konicein ( $\alpha$ -Allylpiperidin)



als Chlorhydrat injiziert bewirken auf 100 g Meerschweinchen allgemeine Krämpfe, Lähmung und Tod innerhalb 10 Minuten.

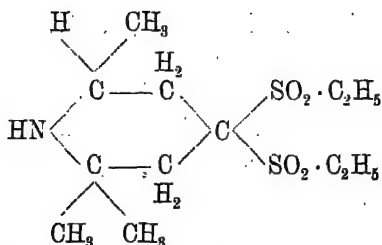
Ähnliches gilt für das  $\gamma$ -Konicein



Die Angliederung von Sulfoäthyl- und Sulfomethylgruppen führt zu einer sulfonalähnlichen Verbindung, dem Trimethylpiperidodiäthylsulfonal

1) Schloßberger bei T. Wertheimer, Über ein neues Alkaloid im Conium maculatum, Ann. d. Chem. 100, 337 (1856).

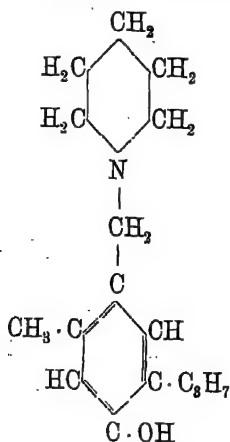
2) J. M. Albahary und K. Löffler, Etude physiologique de quelques alcaloïdes de la Ciguë (Conium maculatum), Compt. rend. de l'Acad. des sciences 147, 996 (1908).



Es hat betäubende Wirkung, jedoch nicht nach Art des Sulfonals, sondern des Piperidins. Es überwiegt also die zyklische Komponente über die aliphatische. Die Versuchstiere verfallen einem Halbschlaf, gehen aber dann, selbst wenn sie wieder erwachen, unter den Erscheinungen der Piperidinwirkung (Herzlähmung) zugrunde.<sup>1</sup>

Die Substituierung des Imidwasserstoffes durch Alkyle und Aryle hat eine stärkere Erhöhung der Wirksamkeit zur Folge, als die Angliederung der gleichen Reste an die Kohlenstoffatome. Qualitativ besteht kein Unterschied. Die Wirksamkeit nimmt zu vom N-Methyl-, über das N-Äthyl- zum N-Propylpiperidin, also mit zunehmender Länge der Kette. Es machen sich also die gleichen Verhältnisse geltend wie bei den Benzolderivaten. Die resp. letalen Dosen sind für die drei Substanzen 0,4, 0,1, 0,01 g auf das Körperkilo Kaninchen. Bei höheren Substituenten nimmt die Giftigkeit wieder ab. Dabei ist selbstverständlich notwendig, daß die Werte auf Piperidin und nicht auf das Gesamtmolekül der Verbindung berechnet werden. Für N-Amylpiperidin ist die Dosis minima letalis 0,04 g auf das Kilo Kaninchen.

p-Thymotin-N-piperidin (Thymolmethylenpiperidid), ein Kondensationsprodukt von Thymol, Formaldehyd und Piperidin,

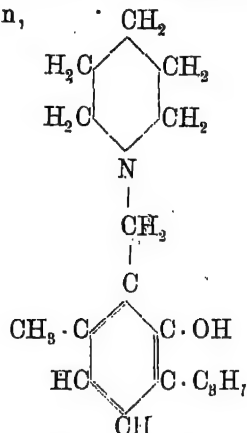


führt in Dosen von 0,5 g auf das Kilo Kaninchen in kurzer Zeit unter

1) H. Hildebrandt, Über einige Synthesen im Tierkörper (I. Mitteil.), Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 44, 270 (1900).

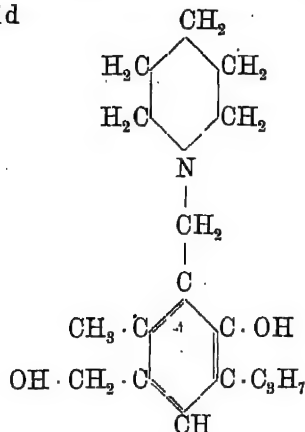
Krämpfen zum Tod.<sup>1</sup> Da das Produkt 34,4 % Piperidin enthält, entspricht dies einer Dosis von 0,17 g Piperidin. Es wirken also in dieser Form bedeutend geringere Mengen Piperidin tödlich als im nichtsubstituierten Zustande. In letzterem sind, wie wir gesehen haben, erst 0,5 g auf das Körperkilo tödlich. Qualitativ wirkt die Base wie Piperidin. Beim Frosch erzeugt sie in der Hauptsache zentrale Lähmung und schädigt die motorischen Nerven.<sup>2</sup>

Ganz gleich verhält sich die entsprechende Orthoverbindung, das o-Thymotin-N-piperidin,



Auch in quantitativer Hinsicht kommt sie der Paraverbindung gleich.<sup>3</sup> Dasselbe gilt für das homologe Karvakrol- und p-Kresol-methylenpiperidid.<sup>1</sup>

Interessante Verhältnisse zeigen sich bei Verbindungen dieser Art, wenn noch andere Stellungen im angegliederten Benzolring durch gewisse Atome oder Radikale besetzt werden. So vermag o-Thymotin-alkohol-N-piperidid



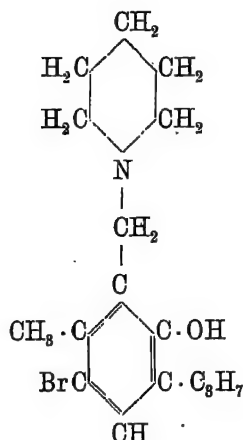
1) H. Hildebrandt, Über einige Synthesen im Tierkörper, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 44, 278 (1900).

2) Heinz, l. c. s. S. 428, Anm. 3.

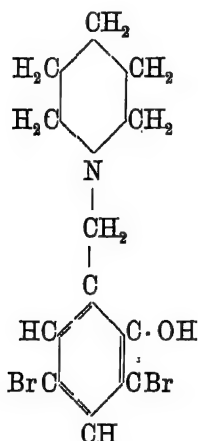
3) H. Hildebrandt, Pharmakologische Studien über synthetisch hergestellte Basen aus der Piperidinreihe, Zeitschr. f. physiol. Chem. 43, 249 (1904).

selbst in doppelt so großer Dosis, bei 1 g auf das Kilo Kaninchen, den Tod nicht herbeizuführen.

Dasselbe gilt für p-Bromthymotin-o-piperidid

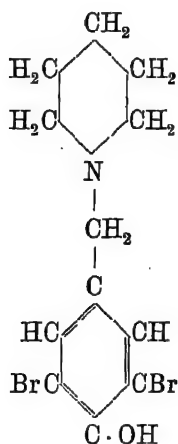


Auch in der Kresylreihe lassen sich gleiche Verhältnisse beobachten. Dibrom-o-kresylmethylenpiperidid



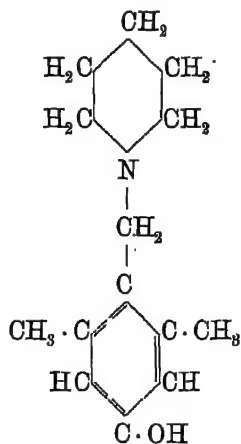
wird vom Kaninchen in Dosen von über 1 g auf das Körperkilo vertragen, ohne daß sie eine Spur akuter Piperidinwirkung zeigen. (Die Verbindung enthält 24,3 % Piperidin.)

## Dibrom-p-kresylmethylenpiperidid



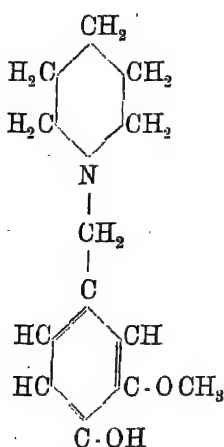
zeigt hingegen gegenüber der Maus (nicht aber dem Kaninchen, beim Vergleich molekularer Mengen) eine ebenso starke Wirksamkeit wie Thymotinpiperidid.

## m-Xylenylmethylenpiperidid



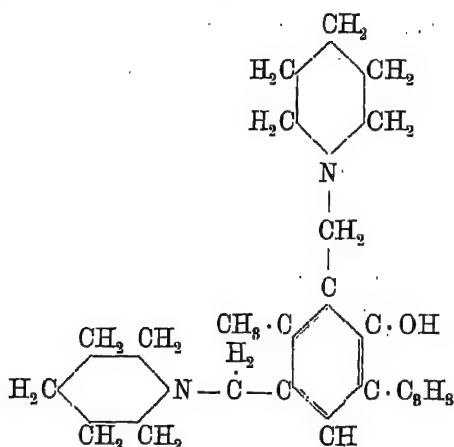
und ebenso die entsprechende Guajakolverbindung<sup>1</sup>

1) K. Auwers und A. Dombrowski, Ann. d. Chem. **344**, 280 (1906).



sind nur schwach wirksam.<sup>1</sup>

Tritt in o-Thymotinpiperidin ein weiterer Methylenpiperidinrest in Parastellung ein, woraus also ein o-p-Thymotindipiperidid



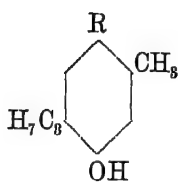
resultiert, so bleibt die Piperidinwirkung in vollem Umfange erhalten.

Aus den dargelegten Befunden läßt sich zunächst noch keine Gesetzmäßigkeit erkennen.

Auf folgender Übersicht sind die bisher untersuchten Verbindungen dieser Körperklasse zusammengestellt. Die Verbindungen I bis VII sind, soweit akute Piperidinwirkung in Betracht gezogen wird, physiologisch wirksam. I' bis VII' sind unwirksam. R bedeutet die Methylenpiperidin-  
gruppe,  $C_6H_{10}N \cdot CH_2$  —

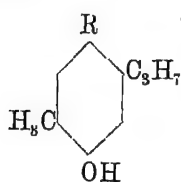
1) H. Hildebrandt, Über das pharmakologische Verhalten von Oxybenzyltanninen, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 56, 410 (1907).



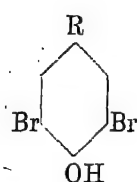


I.

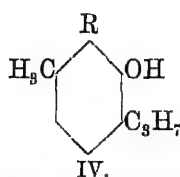
p-Thymotinpiperidid



II.

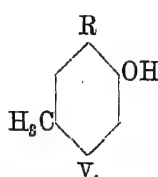
Carvacrylmethylen-  
piperidid

III.

Dibrom-p-kresyl-  
methylenpiperidid

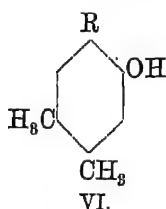
IV.

o-Thymotinpiperidid



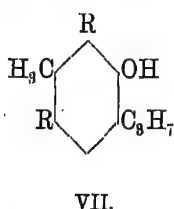
V.

p-Kresylmethylenpiperidid



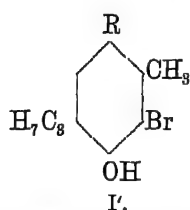
VI.

o-Xylenylmethylenpiperidid

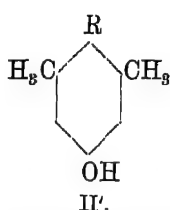


VII.

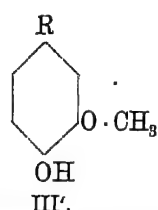
Thymotindipiperidid



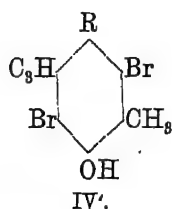
I'.

p-Bromthymotin-o-  
piperidid

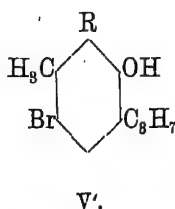
II'.

m-Xylenylmethylen-  
piperidid

III'.

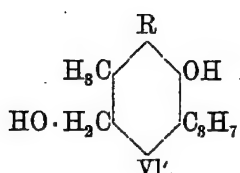
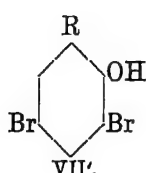
Guajacylmethylen-  
piperidid

IV'.

p-Dibromoxypseudokymyl-  
methylenpiperidid

V'.

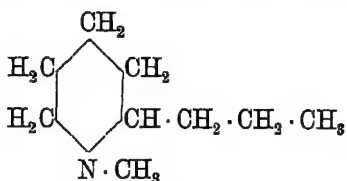
o-Bromthymotin-  
piperidid

o-Thymolalkohol-  
piperididDibrom-o-kresylmethyl-  
piperidid

Bemerkt muß werden, daß, wie am Kaltblüter festgestellt, auch die Körper der zweiten Reihe, wenn sie in größeren Dosen gereicht werden, Piperidinwirksamkeit gegenüber den roten Blutkörperchen haben. Auch scheinen sie dort die Erregbarkeit der peripheren Nerven herabzusetzen. Somit werden diese Effekte durch die verschiedenen Angliederungen am Benzolkern nicht beeinflusst. Doch dürften diese Beobachtungen vor ihrer Verallgemeinerung einer ausgedehnteren Untersuchung zu unterziehen sein.

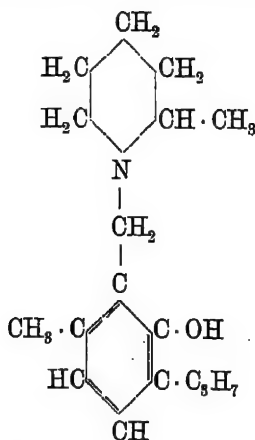
Kehren wir zum Piperidin zurück. Wird einem am Kohlenstoff schon alkylierten Piperidin außerdem am Stickstoff ein Alkylradikal angelgliedert, so steigert sich seine Wirksamkeit nicht weiter.

N-Methylkoniin



und N-Äthylkoniin sind nicht wirksamer als Koniin. Die tödliche Dosis beim Frosch beträgt für letzteres 0,05 g auf 100 g Gewicht.<sup>1</sup>

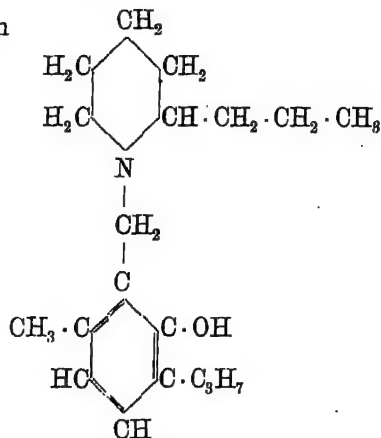
Das gleiche gilt für aromatische Substituenten. N-Thymotin- $\alpha$ -Pipekolin (Thymylmethyl-N- $\alpha$ -pipekolin)



1) Cr. Brown and Fraser, Trans. of Roy. Soc. Edinbgh. 25, 719 (1868). — H. Hildebrandt, Zur Pharmakologie der Ammoniumbasen, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 53, 78 (1905).

ist beim Vergleich molekularer Mengen nicht wirksamer als Pipekolin.<sup>1</sup>

N-Thymotinkoniin



ist nicht wirksamer als Koniin. Für höhere Derivate ergibt sich sogar eine Abnahme, z. B. für das N-Thymotinkopellidid. Es ist beträchtlich weniger wirksam als Kopellidin.

Die Beobachtungen am Piperidin und seinen einfachen Derivaten lassen sich nicht ohne weiteres auf seine komplizierten Abkömmlinge übertragen. Wir werden später bei deren Besprechung (siehe bei Atropin und Morphin) sehen, daß dort die Angliederung eines Methyls an den Stickstoff des Piperidinringes eine Zunahme der Wirksamkeit bedingt. Das gilt jedoch nur für den Methylrest. In der Gruppe des Kokains ist allerdings das Verhältnis wieder umgekehrt. Die entmethylierten Kokaine, die Norkokaine, übertreffen an anästhesierender Kraft sowie an allgemeiner Toxizität die Kokaine.

Die Acidylieung des Piperidins am Stickstoff zieht eine Zunahme der Wirkung nach sich. Solche Derivate erzeugen Krämpfe, die sich bis zum Tetanus steigern können.<sup>2</sup> Dieser Einfluß ist zunächst noch auffallend, da die Acidylieung des Stickstoffs sonst eine Abnahme der Wirksamkeit nach sich zieht. Es bleibt noch aufzuklären, worauf diese Ausnahme beruht.

Zwischen den einzelnen Radikalen der Fettsäuren besteht kein Unterschied. N-Formyl-, N-Acetyl-, N-Propionylpiperidin wirken alle drei ziemlich gleich stark. Auch in bezug auf die allgemeine Toxizität scheint die Natur der Säureradikale keinen namhaften Einfluß auf die Wirkungsintensität auszuüben. Die tödliche Dosis liegt für die drei genannten Verbindungen bei 0,3 bis 0,4 g auf das Kilo Kaninchen. Dagegen hat sich N-Valeryl- piperidin in Dosen von selbst 1 g als unwirksam erwiesen. Doch scheint dies nur auf der mangelhaften Resorption

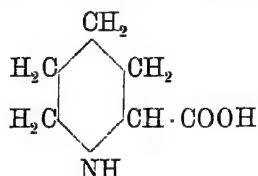
1) H. Hildebrandt, l. c. s. S. 448, Anm. 1.

2) R. und E. Wolfenstein, l. c. s. S. 440, Anm. 1.

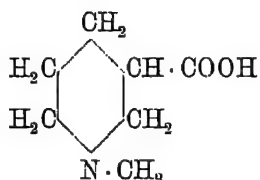
zu beruhen, nicht etwa auf einer besonderen innerlich begründeten Unwirksamkeit.

Die Einführung freier Karboxylgruppen in den Piperidinring hat den gleichen Effekt, wie bei allen schon behandelten Verbindungen. Sie setzt die physiologische Wirksamkeit bedeutend herab, bzw. hebt sie ganz auf.

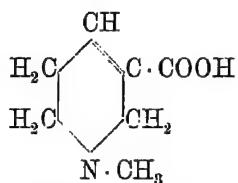
Pipekolinsäure (Piperidin- $\alpha$ -karbonsäure),



sowie die analoge, durch Reduktion der N-Methylnikotinsäure gewonnene, am Stickstoff methylierte und das Karboxyl am  $\beta$ -Kohlenstoffatom tragende N-Methylhexahydronikotinsäure (N-Methylpiperidin- $\beta$ -karbonsäure)

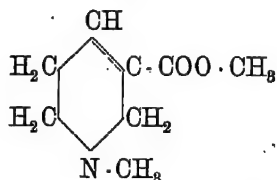


sind physiologisch indifferent. Das gleiche gilt für die eine Doppelbindung führende N-Methyltetrahydronikotinsäure, das Arekaidin.



und sein Isomeres, das Arekain, beides in der Arekanuß vorkommende Säuren.

Dagegen stellt sich bei diesen Säuren, wie allgemein bei Karbonsäuren die Wirksamkeit wieder ein, sobald sie verestert werden. Der N-Methyltetrahydronikotinsäuremethylester,



das Arekolin<sup>1</sup>, das wirksame Prinzip der Areka- oder Bettelnuß, hat

1) Marmé, Therap. Monatsh. 4, 291 (1890).

ausgesprochene dynamische Eigenschaften, und zwar wirkt es parasympathomimetisch.<sup>1</sup> Es reizt die Endigungen des Nervus vagus in der Darmmuskulatur<sup>2</sup>, im Herzen, in den Drüsen usw., sowie derjenigen des Okulomotorius in der Iris. Es löst dadurch Verlangsamung der Herz-tätigkeit, Pupillenverengung (bei lokaler Applikation in den Augenbindehautsack), gesteigerte Tätigkeit der Speicheldrüsen, sowie der Drüsen der Bronchial- und Darmschleimhaut, Schweißsekretion, vermehrte Darmperistaltik<sup>3</sup> und beschleunigte Respirationstätigkeit aus.<sup>4</sup> Neben der peripheren hat es auch zentrale Wirkung, es erzeugt eine Erregung der motorischen Zentren des Großhirns und des Rückenmarks, der später eine Lähmung Platz macht.

Es ist von besonderem Interesse, daß Arekolin mit parasympathomimetischen Eigenschaften begabt ist, dynamisch also dem Imidazolyl-äthylamin, wie auch dem Nikotin, Pilokarpin und den Ammoniumbasen zur Seite steht. Diese chemisch (strukturell) ganz verschiedenen Substanzen bilden somit eine jener „pharmakologischen“ Gruppen, von denen in der Einleitung die Rede gewesen ist. Wie wir dort erwähnt haben, zeigen aber die Individuen solcher Gruppen trotz ihrer scheinbaren Verschiedenartigkeit chemische Ähnlichkeit. Das dürfte auch hier der Fall sein, wenngleich eine Übersicht noch nicht so leicht ist. Das rührt daher, daß wir über die parasympathomimetisch eigentlich wirk-same Atomgruppierung noch nicht genügend orientiert sind. Für die Ammoniumbasen haben wir angenommen, daß die quaternäre Bindungsweise eine ausschlaggebende Rolle spiele; beim Imidazolyläthylamin ist das Vorhandensein zweier Ringstickstoffe neben dem Alkylamin maßgebend; Nikotin läßt sich als ein heterozyklischer Kern mit geschlossener, die Amingruppe enthaltender Seitenkette auffassen, kommt also grundsätzlich dem Imidazolylalkylamin gleich. Ähnliches mag auch für das in seiner Struktur noch nicht vollkommen aufgeklärte Pilokarpin gelten. Arekolin enthält aber keine Amingruppe in der Seitenkette. Daraus wäre zu entnehmen, daß das maßgebende für das Zustandekommen der parasympathomimetischen Eigenschaften der Ringstickstoff ist und daß die Aminogruppe der Seitenkette durch ein Alkyl ersetzbar ist.

1) Über das parasympathische Nervensystem siehe S. 402.

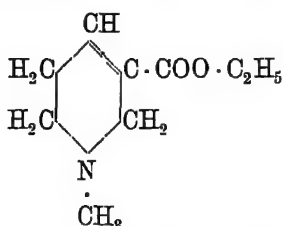
2) Es scheint auch direkt auf die Darmmuskulatur einzuwirken, indem es deren Tonus erhöht.

3) Dank dieser Eigenschaft wird die Bettelnaß als wurmtreibendes Mittel angewandt.

4) Marmé, l. c. S. 452, Anm. 1. — H. Meyer, Wien. Monatsh. f. Chem. 23, 22. — E. Fröhner, Untersuchungen über das Arekolin, ein Ersatzmittel für Pilokarpin und Eserin, Monatsh. f. prakt. Tierheilk. 5, 353 (1894). — H. Meier, Experimentelle Untersuchungen über die Wirkung des Arekolins auf den Organismus, Biochem. Zeitschr. 2, 415 (1907). — W. Pätz, Beiträge zur Kenntnis der Wirkung des Arekolins auf den Darm, Zeitschr. f. exp. Path. u. Therap. 7, 577 (1910).

Um diese Frage zu klären ist es jedenfalls notwendig, noch weitere systematische Untersuchungen anzustellen.

Zu bemerken ist, daß das nächste Homologe des Arekolins, das Homarekolin, der N-Methyltetrahydronikotinsäureäthylester,



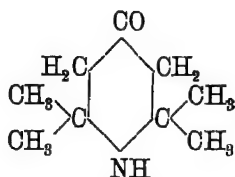
dem Arekolin gleich wirkt<sup>1</sup>, ihm quantitativ sogar überlegen zu sein scheint.

Es wäre interessant, zu prüfen, wie sich der nichtkarboxylierte Stammkörper der beiden Verbindungen, das N-Alkyltetrahydropyridin, verhält. Mit Rücksicht darauf, daß Ester im allgemeinen die Wirkung der Stammkörper haben (siehe allgemeinen Teil), ist anzunehmen, daß es auch parasymphomimetische Eigenschaften hat.

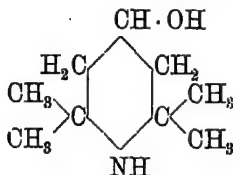
Anzuführen ist, daß weder Arekolin, noch der homologe Äthylester Endlähmungsvermögen gegenüber den motorischen Nerven hat.

Endlich mag erwähnt werden, daß während beim Nikotin die zentralen, beim Pilokarpin die peripheren Wirkungen in den Vordergrund treten, beim Arekolin die Intensität der peripheren und zentralen ziemlich gleich ist.

Triacetonamin<sup>2</sup>



das als Pyridin angesehen werden kann, in dem die Paramethylengruppe gegen ein Karbonyl vertauscht ist und die Wasserstoffe der beiden  $\alpha$ -Kohlenstoffatome durch Methyl ersetzt sind, hat Piperidinwirkung. Desgleichen der entsprechende sekundäre Alkohol, das Triacetonalkamin<sup>2</sup>,

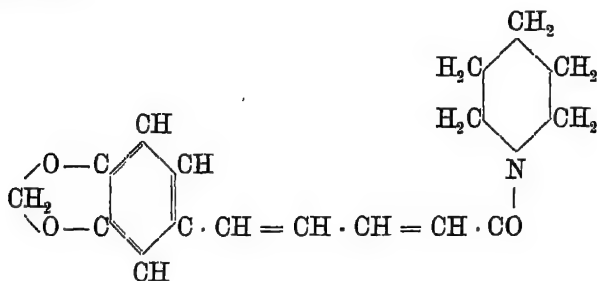


1) Marmé, siehe bei E. Jahns, Über die Alkaloide der Arekanuß, Ber. d. deutsch. chem. Ges. 23, 2977 (1890).

2) G. Vinci, Virchow's Arch. 154, 549 (1898), (siehe Kap. Kokain).

während, wie à priori zu erwarten, der Ersatz der CHOH-Gruppe durch ein Karboxyl die Wirksamkeit aufhebt.

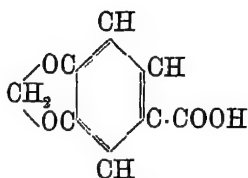
Anhangsweise soll berichtet werden, daß Piperin, eine säure-amidartige Verbindung von Piperinsäure und Piperidin (Piperinsäurepiperidid),



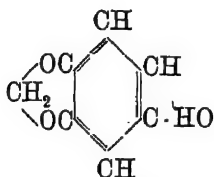
das im schwarzen Pfeffer und verschiedenen anderen Pfefferarten vorkommt, physiologisch kaum wirksam ist. Es kann bis in Mengen von 1 g eingenommen werden, ohne daß merkliche Vergiftungserscheinungen eintreten.

Dadurch ist jedenfalls dargetan, daß die freie Imingruppe im Piperidin bei dessen pharmakodynamischer Wirkung eine große Rolle spielt. Wir können aus der physiologischen Indifferenz des Piperins auch auf die Nichtspaltbarkeit der Verbindung im Organismus in ihre beiden Komponenten schließen.

Piperinsäure lähmt (bei Fröschen) das Zentralnervensystem nach anfänglich gesteigerter Reflexerregbarkeit und ebenso das Herz, während die gleichfalls eine Dioxymethylengruppe, aber keine ungesättigte Seitenkette enthaltende Piperonylsäure

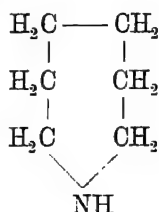


wenigstens beim Menschen sich ganz indifferent verhält. Das gleiche gilt von dem der letzteren entsprechenden Aldehyd, dem Piperonal



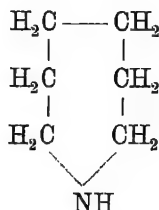
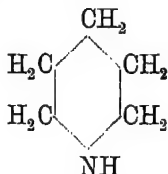
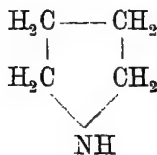
## 5. Siebengliedrige Ringsysteme

## Zyklohexamethylenimin



wirkt dem Piperidin gleich, übertrifft es aber in quantitativer Hinsicht. Es bewirkt leichte Narkose, Atembeschleunigung mit nachfolgender Verlangsamung, Krämpfe, aufsteigende motorische Lähmung und Lähmung der peripheren Endigungen der motorischen Nerven. Namentlich letztere ist stärker als beim Piperidin. Die minimale tödliche Dosis liegt für die Maus bei 0,06 g auf 100 g Tier.

Betrachtet man die ganze Reihe der zyklischen Imine, so gewahrt man, namentlich gegenüber dem Warmblüter, eine Zunahme der Wirksamkeit mit zunehmender Gliederzahl vom Pyrrolidin über das Piperidin zum Zyklohexamethylenimin.<sup>1</sup>



Die Wirkungsintensität ist also eine Funktion der Größe des Ringes.

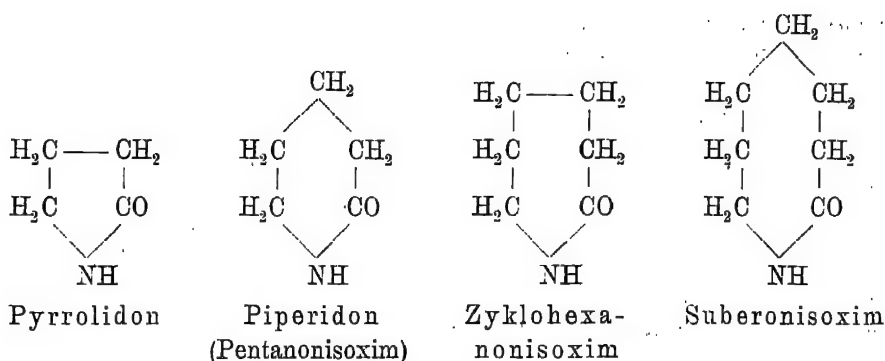
Das gleiche Verhältnis haben wir bei den zyklischen Ketonen gesehen. Beide Körperklassen haben Ähnlichkeit in ihrer physiologischen Wirksamkeit. Sie wirken beide auf die motorischen Zentren und die peripheren Endigungen der motorischen Nerven. Während jedoch bei den Ringketonen die zentrale (lähmende) Wirkung überwiegt, herrscht bei den zyklischen Iminen die periphere vor. Die zentrale Wirkung ist eben, wie wir gesehen haben, eine Funktion sowohl des Kohlenstoffringes wie des stickstoffhaltigen Systems, die periphere vorwiegend eine solche der basischen Komponente. Die zyklischen Imine sind denn auch im allgemeinen giftiger als die zyklischen Ketone mit gleichgroßem Ring.

## 6. Zyklische Isoxime

Zyklische Isoxime sind Verbindungen, welche strukturell gleichzeitig zyklische Ketone und Iminbasen darstellen. Wir kennen folgende:

1) Jacobj, Hayashi, Szubinski, l. c. s. S. 238, Anm. 1.





Es handelt sich also um Verbindungen, bei denen bei verschieden großem Ring die Carbonyl- und die Imingruppe einander benachbart sind.

Physiologisch lehnen sie sich beiden Körperklassen an, aus denen sie entstanden gedacht sind, indem sie die Eigenschaften beider besitzen. Sie erregen das Zentralnervensystem, insbesondere die Medullargebiete (Atem-, Krampf- und Gefäßnervenzentrum), die sie in der Folge und bei stärkerer Einwirkung lähmen. Sie erzeugen somit motorische Erregtheit, vermehrte Atemtätigkeit, gesteigerte Reflexerregbarkeit, Krämpfe und danach Lähmung. Namentlich ist die Krampfwirkung stark ausgeprägt.<sup>1</sup> In dieser Hinsicht lehnen sie sich den Kampfern an. Wie dort die Alkylsubstituenten wirkt hier die Imingruppe verstärkend auf die Grundeigenschaften. Im Gegensatz zum Kampfer und Fenchon erzeugen sie Krämpfe nicht nur beim Warm-, sondern auch beim Kaltblüter. Die Krämpfe sind klonischer und tonischer Art. Gleich den Iminen steigern sie die Erschöpfbarkeit der motorischen Nervenendigungen.

Sowohl die zentrale, wie die periphere Wirkung ist schwächer als bei den Ketonen und den Iminen. Insbesondere ist zu bemerken, daß die zentrale Wirkung schwächer ist als bei den Ketonen und die periphere schwächer als bei den Iminen.

Gleich den zyklischen Ketonen haben die zyklischen Isoxime, wenn auch in schwächerem Grade als jene, so doch eine initiale narkotische Wirkung, die jedoch beim ersten Glied der Reihe, dem Pyrrolidon, nur sehr gering ist, bzw. ganz fehlt.

Sie beeinflussen des ferneren in eigenartiger Weise die Skelettmuskeln, indem sie sie nach ihrer Kontraktion langsamer erschaffen lassen als in der Norm. Diese Wirkung ist weder den zyklischen Ketonen, noch den Iminen eigen.

Diese Wirkung ist in gleicher Weise unter den bisher bekannten Substanzen nur noch dem Veratrin, dem Oxydicholchin und dem Koffein eigen. Die Konstitution

1) C. Schotten, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **21**, 2243 (1888). — Derselbe siehe bei Gabriel, ebenda **23**, 1772 (1890).

der beiden ersteren ist noch nicht bekannt. Es ist aber interessant, daß die Purinbasen, wie die Isoxime eine CO- und eine NH-Gruppe nebeneinander im Ring enthalten.

Die Isoxime zeigen des fernerer eine namhafte Wirkung auf das Wärmeregulationszentrum.<sup>1</sup> Sie setzen sowohl die durch Infektion wie durch Wärmestich hervorgerufene Hyperthermie, ebenso auch, wenn gleich weniger stark, die normale Körperwärme herab. Darin gleichen sie den übrigen Medullarkrampfgiften (Kampfer, Pikrotoxin), wodurch man geneigt ist auf einen Zusammenhang zwischen Krampfwirkung und Antipyrese zu schließen (durch Reizung der Vasodilatoren?). Tatsächlich hat man im Kalorimeter eine Steigerung der Wärmeabgabe festgestellt.

Bemerkt mag noch werden, daß die zyklischen Isoxime beim Frosch die Hautsekretion vermehren.

Die tödliche Dosis ist für die Isoxime größer als für die Imine, geringer aber als für die Ketone.

Die Wirkung der Isoxime auf das Wärmeregulationszentrum wird vielfach als „lähmende“ bezeichnet, diese würde zu der exquisit erregenden auf die Medullarzentren im Gegensatz stehen. Nun ist aber noch nicht festgestellt, ob das Fiebergift wie auch der Wärmestich, das Wärmezentrum tatsächlich reizen. Es könnte sich wohl auch um eine Lähmung handeln. Dann würde der Effekt der Isoxime sich als Reizung erweisen.

Die Wirkungsintensität der Isoxime nimmt mit der Größe des Ringes zu, verhält sich also wie bei den Iminbasen und zyklischen Ketonen. Sie steigt vom Pyrrolidon über das Piperidon und das Zyklohexanonisoxim zum Suberonisoxim.

Pyrrolidon und Piperidon zeigen z. B. selbst in tödlichen Dosen kaum einen Einfluß auf die Endigungen der motorischen Nerven, während diese Wirkung beim Hexanonisoxim deutlich ist und Suberonisoxim totale Endlähmung hervorruft. Auch nimmt die allgemeine Giftigkeit in der gleichen Reihenfolge zu. Die minimale tödliche Dosis beträgt bei der Maus für Pyrrolidon 1 g auf 100 g Tier, für Piperidon 0,3 g, für Hexanonisoxim 0,08 g, für Suberonisoxim 0,026 g.

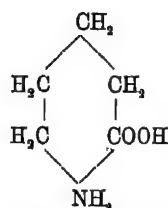
Auch die antithermische Kraft nimmt mit der Größe des Moleküls resp. des Ringes zu. Für die beiden ersten Glieder der Reihe ist sie sehr gering.

Desgleichen nimmt der Grad der Retardierung der Muskelerschlaffung, der bei Piperidon kaum vorhanden ist, mit aufsteigender Reihe deutlich zu.

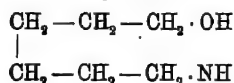
Interessant ist, daß Piperidon (Oxypiperidin) durch Ringschluß aus der unwirksamen  $\delta$ -Aminovaleriansäure

---

1) Hayashi, Über die antipyretische Wirkung der Medullarkrampfgifte mit besonderer Berücksichtigung der zyklischen Isoxime, Arch. f. exp. Path. u. Pharm 50, 247 (1903).

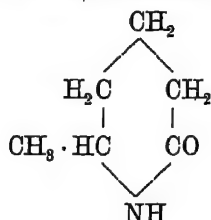


sich gewinnen und durch Sprengung des Ringes wieder in die unwirksame aliphatische Verbindung sich zurückführen läßt. Desgleichen geht das wirksame Zylohexanonisoxim in den kettenförmig gebauten Aminoheptylalkohol



über, der in den geprüften Mengen keine der Eigenschaften der zyklischen Verbindungen hat, sondern nur im Sinne eines Alkohols lähmend wirkt. Durch den Ringschluß kommt eben eine Keto- und eine Iminogruppe zum Vorschein, abgesehen davon, daß auch die Ringcharaktere sich geltend machen.

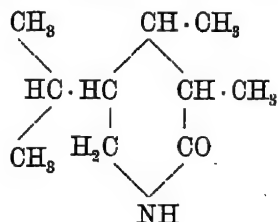
Werden zyklische Isoxime am Kohlenstoff alkyliert, so steigt ihre physiologische Wirksamkeit, wie das auch von den anderen homo- und heterozyklischen Verbindungen bekannt ist. Methylpiperidon (Methylpentanonisoxim), dessen Methylgruppe wahrscheinlich an dem der Imidgruppe benachbarten Kohlenstoffatom haftet,



übertrifft an Wirksamkeit die nichtmethylierte Verbindung. Qualitativ kommt sie ihr gleich.

Die tödliche Dosis liegt für die Maus bei 0,2 g auf 100 g Gewicht. Das Produkt erzeugt beim Warm- wie beim Kaltblüter Reflexsteigerung bei ersterem, nicht aber bei letzterem, außerdem Krämpfe und im weiteren Atemstillstand.

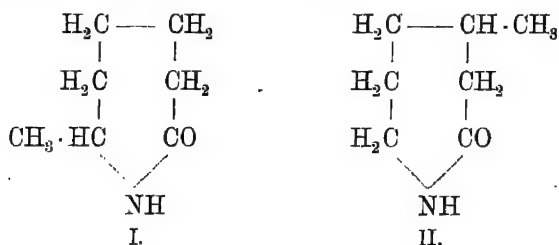
Durch den Eintritt einer weiteren Methyl- und gleichzeitig einer Isopropylgruppe gewinnt der Körper mehr lähmende Wirkung. Dimethylisopropylpiperidon (Thujonmenthonisoxim)



macht schon in kleinen Dosen zentrale Lähmung (Narkose), erst später zeigt sich eine erregende Wirkung (Krämpfe). Das Produkt ist ca. 10 mal giftiger als Piperidon. Zum Unterschied von Piperidon zeigt es eine deutliche erschöpfende Wirkung auf die motorischen Nervenendapparate.

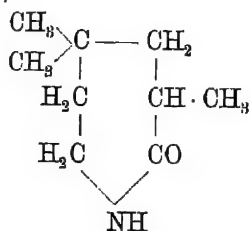
Es hat mäßige antithermische Kraft.

Methylhexanonisoxim ist in zwei Isomeren untersucht worden, die  $\alpha$ -Methyl- (I) und die  $\beta$ -Methylverbindung (II)



Beide weichen in ihrer Wirkung qualitativ nicht von der nicht-methylierten Substanz ab. Dagegen besteht ein quantitativer Unterschied. Sie sind beide wirksamer als der Stammkörper. Außerdem besteht zwischen beiden ein quantitativer Unterschied. Das  $\alpha$ -Methylderivat wirkt weniger stark krampferregend als das  $\beta$ -Methylderivat und ist auch weniger toxisch. Es genügen von ihm 0,03 g auf 100 g Maus und 0,23 g auf 100 g Frosch, um den Tod herbeizuführen, während von dem  $\beta$ -Produkt 0,006 resp. 0,06 g dazu ausreichen, also fünf- resp. dreimal weniger als von ersterer. Das  $\alpha$ -Produkt steht auch in seinem antithermischen Vermögen hinter dem  $\beta$ -Derivat zurück, ebenso in seiner Beeinflussung der Skelettmuskulatur. Die narkotische Wirkung ist für beide nur gering. Wir haben hier ein Beispiel für einen quantitativen Unterschied zwischen Isomeren, wie wir ihn schon häufig beobachtet haben (siehe allgemeinen Teil).

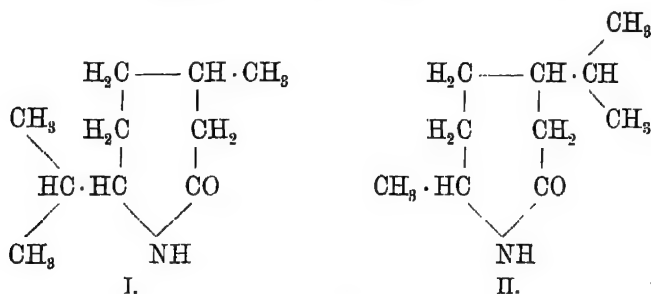
Mit der Anzahl der eingeführten Methylgruppen nimmt die Wirksamkeit des Hexanonisoxims zu. Trimethylhexanonisoxim, welches die eine Methylgruppe an erster Stelle vom Carbonyl und die beiden anderen an dritter enthält,



ist wirksamer als die einfach methylierte Base. Es genügen 0,02 g auf 100 g Maus und 0,05 g auf 100 g Frosch, um den Tod herbeizuführen. Beim Frosch tritt besonders die periphere Nervenwirkung hervor. Es

zeigt also hier die mehrfache Methylierung denselben Effekt, wie beim Piperidin. Auch dort nimmt die periphere Wirkung vom Piperidin über das Monomethylpiperidin zum Trimethylpiperidin (Kopellidin) zu.

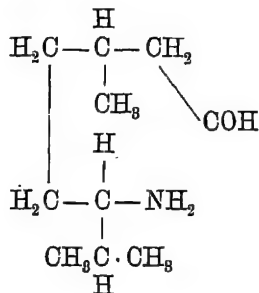
Durch Anlagerung einer Isopropylgruppe an Methylhexanonisoxime gewinnen die Körper ein besonderes Interesse, weil die erhaltenen Produkte den Kampferarten nahestehen. Je nachdem man von der  $\alpha$ - oder  $\beta$ -Verbindung ausgeht, kommt man zu einem dem Karvon, resp. dem Menthon nahestehenden Körper. Isopropyl- $\beta$ -methylhexanonisoxim (I) kann als Menthonisoxim, Isopropyl- $\alpha$ -methylhexanonisoxim (II) als Tetrahydrokarvonisoxim betrachtet werden.



Beide Produkte wirken, wie das analoge Pentanonisoximderivat, zentral stark lähmend, übertreffen dieses aber quantitativ, während die Krampfwirkung zurücktritt. Im übrigen verursachen sie gesteigerte Reflexerregbarkeit und gesteigerte Erschöpfbarkeit der motorischen Nervenendigungen. Die Toxizität ist für den Warmblüter herabgesetzt im Vergleich zu der des  $\beta$ -Methylhexanonisoxims, der Frosch hingegen ist empfindlicher dafür.

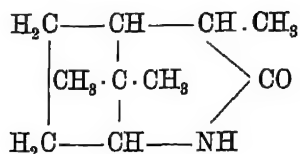
Eine antithermische Wirkung ist beiden in ausgesprochener Weise eigen. Schon in Dosen, die weder Krampf- noch allgemeine Vergiftungserscheinungen auslösen, wird auch die normale Temperatur namhaft herabgesetzt. Atmung und Blutdruck werden wie bei den nichtsubstituierten Isoximen beeinflusst.

Bihydro-1-menthonisoxim, das durch Reduktion aus 1-Menthonisoxim gewonnen wird, soll nach Wallach nicht eine zyklische, sondern eine aliphatische Verbindung sein.



Es wirkt in ausgesprochener Weise krampferregend, doch auch narkotisch. Auch zeigt es gleich dem l-Menthonisoxim antithermische Wirkung und gleich den übrigen Isoximen gesteigerte Reflexerregbarkeit, zentrale Lähmung und vermehrte Erschöpfbarkeit der motorischen Nervenendigungen. Ebenso hat es die Muskelwirkung der zyklischen Isoxime. In allen seinen Eigenschaften kommt es somit den eben besprochenen zyklischen Verbindungen gleich. Es liegen also hier ähnliche Beziehungen vor, wie zwischen den kettenförmigen und zyklischen Terpenen. Die Giftwirkung des Bihydro-l-Menthonisoixims ist geringer als die des l-Menthonisoixims.

Fenchonisoxim, das sich chemisch vom Fenchon durch den Besitz einer Imidgruppe unterscheidet,

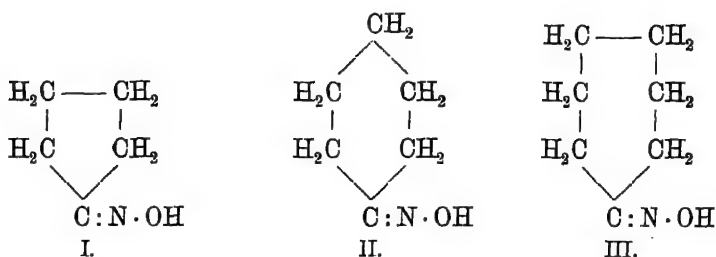


besteht gleich dem Menthonisoxim aus einem Hexanonring und enthält, wie dieses, eine Propylgruppe, die jedoch nicht dem Ring angegliedert, sondern ihm als innere Verbindungsbrücke eingefügt ist. Es ist ein heftiges Krampfgift sowohl für den Kalt-, wie für den Warmblüter und zwar das stärkste unter allen untersuchten Isoximen. Narkotisch wirkt es dagegen nur sehr schwach. Die übrigen Eigenschaften des Fenchonisoixims sind die gleichen wie bei den anderen Isoximen. Es erschöpft die Endapparate der motorischen Nerven, steigert die Reflexerregbarkeit, erhöht den Blutdruck und zeigt eine ausgesprochene antithermische Wirkung. Auf die Skelettmuskulatur wirkt es in der auch für die anderen Isoxime charakteristischen Weise ein. Beim Frosch bewirkt es Vermehrung der Hautsekretion.

Zu notieren ist, daß Fenchon nur ein relativ schwaches Krampfgift ist, und zwar nur für den Warmblüter. Der Eintritt der Imidgruppe in das Fenchonmolekül hat also diese Wirkung wesentlich gesteigert. Auch ist die allgemeine Toxicität wenigstens für den Warmblüter viel größer. Die minimale tödliche Dosis beträgt für die Maus 0,005 g auf 100 g Tier.

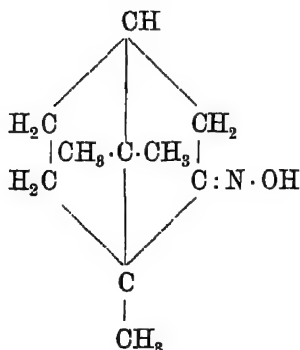
Die den Isoximen chemisch nahe verwandten zyklischen Oxime verhalten sich, soweit untersucht, ihnen physiologisch ähnlich. In der quergestreiften Muskulatur rufen sie eine eigenartige Starre hervor, die mit der durch die Isoxime erzeugten verlangsamten Erschlaffung als wesensverwandt angesehen werden kann.

Die einfachen zyklischen Oxime, Pentanon- (I), Hexanon- (II), Suberonoxim (III)



sind physiologisch nicht geprüft. Untersucht sind dagegen Kampferoxim und Isothujonoxim.

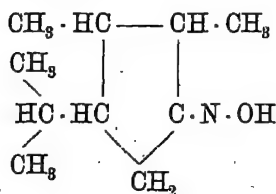
#### Kampferoxim



wirkt beim Warmblüter qualitativ wie Kampfer, nur bedeutend stärker. Während 0,5 g Kampfer auf das Körperkilo beim Kaninchen keine Krampferscheinungen hervorrufen, wirken 0,08 g Kampferoxim letal unter den heftigsten Krämpfen. Beim Frosch, wenigstens bei der *Esculenta*, wirkt Kampferoxim wie die Isoxime, es löst klonische Krämpfe aus, die später in Parese übergehen (Kampfer tut dies nicht beim Frosch). Bei der *Rana temporaria* ist das nicht der Fall. Diese zeigt eine eigentümliche Muskelstarre<sup>1</sup> mit allgemeiner zentraler Parese, die allmählich in Paralyse übergeht.<sup>2</sup>

Kampferoxim steigert gleich dem Kampfer und den Isoximen die Erschöpfbarkeit der motorischen Nervenendigungen, ebenso wirkt es antithermisch, wenn auch nur schwach.

#### Isothujonoxim



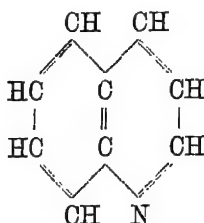
1) W. Zehner, Über die Wirkung des Kampferoxims, Inaug.-Diss., Marburg (1892).

2) Bemerkt sei, daß beide Froscharten auch gegenüber Koffein eine gleichartige Verschiedenheit zeigen (siehe bei diesem, daselbst auch die Erklärung dafür).

verhält sich gegenüber dem Froschmuskel dem Kampferoxim ähnlich. Es bewirkt bei der *Rana temporaria* Muskelstarre. Bei der *Rana esculenta* löst es keine Krämpfe, sondern nur zentrale Lähmung und gesteigerte Erschöpfbarkeit der motorischen Nervenendigungen aus.

### 7. Zusammengesetzte Systeme

Durch Kondensation eines Pyridin- und eines Benzolringes werden sowohl die Pyridin- wie die Benzoleigenschaften verstärkt. Chinolin



wirkt dem Pyridin und dem Benzol gleich, übertrifft sie aber beide. Es erzeugt zunächst zentrale Erregung und Erhöhung der Reflexerregbarkeit, danach zentrale<sup>1</sup> und daran anschließend periphere Lähmung.<sup>2</sup> Desgleichen werden die Medullarzentren anfangs gereizt und später gelähmt, die Atemtätigkeit und der Blutdruck zunächst gehoben, dann herabgesetzt. Im fernerem wird die Herztätigkeit vermindert und schließlich, bei genügender Einwirkung zum Stillstand gebracht. Zum Unterschied vom Pyridin und Benzol läßt es die sensiblen Nervenendigungen intakt. Den Tod bewirkt es durch Atem- bzw. Herzstillstand.

Wie Pyridin schädigt Chinolin die roten Blutkörperchen und zwar auch stärker als dieses.

Gleich den Benzolderivaten (Phenol und Anilin) besitzt es starke protoplasmaschädigende Eigenschaften. Es hat ausgesprochenes antiseptisches und antizymotisches Vermögen. Ebenso wirkt es gleich ihnen antipyretisch.<sup>3</sup>

Es hat endlich, wie wenigstens am Frosch nachgewiesen, eine örtlich lähmende Wirkung auf die Muskelsubstanz<sup>4</sup>, über deren Natur allerdings nichts Näheres angegeben ist.

1) Heinz, l. c. S. 428, Anm. 3. — R. Stockmann, The physiological action of Quinoline, Isoquinoline and some of their derivatives, Journ. of Physiol. 15, 245 (1894).

2) C. G. Santesson und G. Koraen, l. c. S. 399, Anm. 1.

3) J. Donath, Physiologische und physiologisch-chemische Wirkungen des Chinolins, Ber. d. deutsch. chem. Ges. 14, 178 (1881). — Derselbe, Beiträge zu den physiologischen Wirkungen und den chemischen Reaktionen des Chinolins, ebenda 14, 1769 (1881). — A. Biach und G. Loimann, Versuche über die physiologische Wirkung des Chinolins, Virchows Arch. 86, 456 (1881).

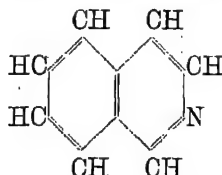
4) Santesson und Koraen, l. c. S. Anm. 2.



Die minimale tödliche Dosis beträgt für Kaninchen 0,4 bis 0,5 g auf das Körperkilo. Bei der Sektion findet sich häufig Lungenödem.

Chinolinsalze sind eine Zeitlang als Antipyretica und örtliche Antiseptica verwendet worden. Wegen der inkonstanten und unzuverlässigen Wirkung, und besonders weil sie in größeren Dosen Kollaps verursachen, wurden sie als Fiebermittel aufgegeben.<sup>1</sup> Zum innerlichen Gebrauch in der Therapie eignet sich das Chinolin auch seines unangenehmen Geruches wegen nicht, der zu gastrischen Beschwerden, Aufstoßen und Erbrechen Anlaß gibt.

Wie Chinolin verhält sich pharmakodynamisch Isochinolin<sup>2</sup>

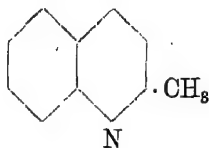


Es erzeugt absteigende zentrale Lähmung, die auch auf die Atmung und die Herztätigkeit übergeht, und Lähmung der peripheren motorischen Nerven.

Auch in quantitativer Hinsicht ist zwischen den Wirkungen beider Körper kein Unterschied wahrzunehmen. Nur der lähmende Einfluß auf das Herz tritt relativ stärker hervor, ebenso die lokal lähmende Wirkung auf die Muskelsubstanz.

Die Verschiebung des Stickstoffatoms im Ringsystem verändert somit den physiologischen Charakter weder in qualitativer noch in quantitativer Beziehung wesentlich. Es ist gleichgültig für die Wirkung, ob der Stickstoff sich in der 1- oder 2-Stellung befindet.

Im Gegensatz zum Pyridin soll nach einer älteren Angabe<sup>3</sup> die Angliederung von Alkylen an die Kohlenstoffatome des Chinolins und des Isochinolins nicht eine Zu-, sondern eine Abnahme der Wirksamkeit zur Folge haben. Dabei sei es gleichgültig, wo das Alkyl angegliedert werde.  $\alpha$ -Methylchinolin (Chinaldin)

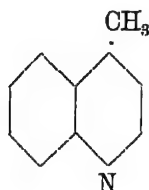


verhält sich qualitativ wie Chinolin und Isochinolin, steht ihnen aber quantitativ nach. Das gleiche gilt für  $\gamma$ -Methylchinolin (Lepidin)

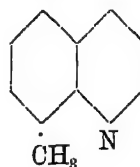
1) R. v. Jaksch, Versuche über die therapeutische Wirksamkeit des Chinolins, Prager med. Wochenschr. (1881), Nr. 24 u. 25. — L. Brieger, Über die antiseptische Wirkung des Chinolinum tartaricum, Zeitschr. f. klin. Med. 4, 296 (1882).

2) Stockmann, l. c. s. S. 464, Anm. 1. — Santesson und Koraen, l. c. s. S. 399, Anm. 1.

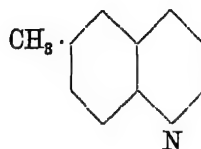
3) Mc. Kendrick and Dewar, l. c. s. S. 429, Anm. 2.



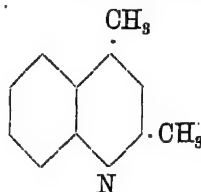
sowie für das im Benzolring substituierte o-Toluchinolin



und p-Toluchinolin



Noch weniger wirksam als das Monomethylderivat soll die Dimethylverbindung sein, z. B.  $\alpha$ - $\gamma$ -Dimethylchinolin



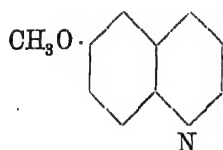
Damit würde die Wirksamkeit mit zunehmender Zahl der substituierenden Alkyle an Intensität abnehmen.

Alle diese Ergebnisse stehen mit den Beobachtungen am Pyridin nicht im Einklang, wo Alkylierung am Kohlenstoff eine Zunahme der Wirksamkeit bedingt und diese mit der Zahl der eintretenden Radikale bis zu einem gewissen Grade Schritt hält. Es erscheinen also diese Angaben als einer Revision bedürftig. Auch die weitere, von der gleichen Stelle herrührende Behauptung, daß die Alkylderivate des Chinolins den entsprechenden Derivaten des Pyridins an Wirksamkeit quantitativ nachstehen, stimmt nicht mit dem überein, was über das Verhältnis der Wirksamkeit des Pyridins zu dem seiner Alkylderivate ermittelt worden ist.<sup>1</sup> Die Annahme ist weit mehr begründet, daß die Wirksam-

1) Vgl. allerdings Stockmann, Journ. of Physiol. 15, 245 (1894), nach dem die Alkylchinoline schwächer antipyretisch wirken als Chinolin.

keit der Chinolinverbindungen die der entsprechenden Pyridinverbindungen an Intensität übertrifft. Es ist notwendig, weitere Versuche hierüber anzustellen.

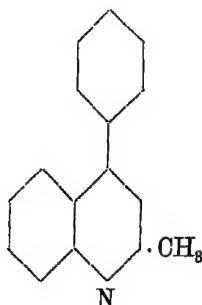
Die Einführung einer Methoxylgruppe in Parastellung schwächt die Wirksamkeit des Chinolins auf das Wärmeregulationszentrum ab. p-Methoxychinolin



hat geringere antipyretische Kraft, als Chinolin. Diese Tatsache ist deshalb bemerkenswert, weil, wie wir sehen werden, beim Chinin, einem Chinolinderivat, die Methoxygruppe einen fördernden Einfluß nach dieser Richtung hat.

Einen verstärkenden Einfluß auf die Wirksamkeit des Methylchinolins übt die Angliederung eines Benzolrestes an den Pyridinring desselben aus.<sup>1</sup>

#### $\gamma$ -Phenylchinaldin



wirkt stärker als Chinaldin. Es erregt die motorische Sphäre und ruft bei größeren Dosen Tremor und klonisch-tonische Krämpfe hervor. Ebenso beeinflußt es die Atmung sehr stark, indem es sie bei subkutaner, wie bei stomachaler Applikation nach einem kurzen Stadium der Beschleunigung verlangsamt und bei genügender Dosierung zum Stillstand bringt. Auf die Kreislauforgane ist es ohne wesentlichen Einfluß, dagegen setzt es die Körpertemperatur herab. Das Blut schädigt es sowohl innerhalb des Kreislaufs, wie im Reagensglas, indem es die roten Blutkörperchen zerstört und Hämoglobinaustritt bewirkt. Die tödliche Dosis beträgt 0,7 g auf das Körperkilo beim Meerschweinchen.

Beim Frosch lähmen 0,1 g auf 100 g Körpergewicht zentral schon nach fünf Minuten und führen in drei Stunden zum Tod.<sup>2</sup>

1) A. Jodlbauer und L. Fürbringer, Über die Wirkungen des  $\gamma$ -Phenylchinaldins und des Methylphosphins, Deutsch. Arch. f. klin. Med. 59, 154 (1897).

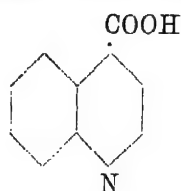
2) Eigene Beobachtung.

Die Wirkung der Chinolinderivate auf einzellige Wesen, sowie auf die Körpertemperatur soll später im Zusammenhang mit dem Chinin, einem Chinolinderivat, des näheren besprochen werden.

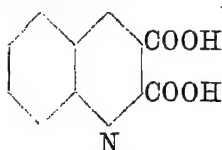
Oxychinolin hat namhafte antipyretische und antiseptische Eigenschaften.

Durch den Eintritt einer oder mehrerer freien Karboxylgruppen wird die physiologische Wirksamkeit gegenüber den höheren Organismen wie bei allen Kohlenstoffverbindungen abgeschwächt.

Cinchoninsäure ( $\gamma$ -Chinolinkarbonsäure)



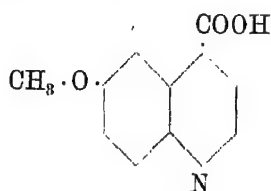
$\alpha$ - $\beta$ -Chinolindikarbonsäure (Akridinsäure)



stehen an Wirkungskraft dem Chinolin bedeutend nach.

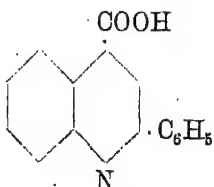
Über die die Karboxylgruppe im Benzolkern tragende Chinolinsäuren, liegen keine Untersuchungen vor.

Von im Kern substituierten Chinolinsäuren sind mehrere untersucht worden. p-Methoxy- $\gamma$ -chinolinkarbonsäure (Chininsäure)



ist mit Rücksicht auf das später zu besprechende Chinin geprüft worden. Sie ist nur sehr wenig wirksam.

Eine eingehende Prüfung hat die 2-Phenylchinolin-4-karbonsäure (2-Phenylcinchoninsäure)



erfahren.

Nach intraperitonealer Zufuhr bekommen Tiere Krämpfe und Paresen, die jedoch bald vorübergehen. Sie besitzt in hohem Maße die Eigenschaft, die Harnsäureausscheidung im Harn zu steigern.<sup>1</sup> Über den Mechanismus dieses Vorganges ist viel diskutiert worden.<sup>2</sup> Es handelt sich nicht, wie schon angenommen wurde, um eine Beeinflussung des Harnsäuremetabolismus, eine vermehrte Bildung derselben, auch nicht um eine Einwirkung auf die Harnsäure des Blutes in dem Sinne, daß die Ausscheidung leichter erfolgt<sup>3</sup>, sondern um eine primäre Nierenwirkung<sup>4</sup>, eine verstärkte Ausscheidung.<sup>5</sup> Die Harnsäure ist übrigens nicht die einzige Substanz, die aus dem Blut stärker ausgeschieden wird, auch für andere Substanzen trifft dies zu, wenngleich nicht in so hohem Maße. Das ist nachgewiesen für Harnstoff und die Chloride.<sup>6</sup>

Die Harnsäurewirkung kommt in namhafter Weise nur der in 2-Stellung phenylierten Cinchoninsäure zu, die nicht oder in einer anderen Stellung phenylierte Säure ist viel weniger wirksam oder ganz wirkungslos. So haben einen ähnlichen, wenn auch etwas schwächeren Effekt auf die Harnsäureausscheidung auch 2-Phenylchinolin-3-4-dikarbonsäure, 2-Phenylchinolin-4-8-dikarbonsäure, 2-Phenyl-3-oxychinolin-4-karbonsäure, 2-Phenyl-6-methylchinolin-4-karbonsäure, 2-Oxyphenylchinolin-4-karbonsäure und 2-3-Diphenylchinolin-4-karbonsäure.

Interessant ist, daß die Einführung einer Methylgruppe in Parastellung in den Phenylrest die Wirksamkeit aufhebt<sup>7</sup>, auch ist die Alkylierung des Chinolinkerns nicht ohne Einfluß.

Die 2-Phenylcinchoninsäure ist unter dem Namen Atophan (Cinchophen) als Gichtmittel in den Handel gekommen. Atophan hat namhafte schmerzstillende (antineuralgische) und entzündungswidrige

1) Nicolaier und Dohrn, Über die Wirkung von Chinolinkarbonsäuren und ihrer Derivate auf die Ausscheidung der Harnsäure, *Deutsch. Arch. f. klin. Med.* **93**, 331 (1908). — K. Retzlaff, Die Atophanwirkung beim Gesunden und beim Gichtiger, *Zeitschr. f. exp. Path. u. Therap.* **12**, 307 (1913).

2) E. Starkenstein, Über die Beeinflussung des Purinstoffwechsels durch Phenylcinchoninsäure (Atophan), *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.* **65**, 177 (1911).

3) E. Frank und G. Pietrulla, Blutharnsäure und Atophan, *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.* **77**, 361 (1914). — L. Rotter, Zur Kenntnis des Atophans und einiger Atophanderivate, *Zeitschr. f. exp. Path. u. Therap.* **19**, 176 (1917).

4) R. Baß, Verhandlungen des Kongresses für innere Medizin (1913) 196.

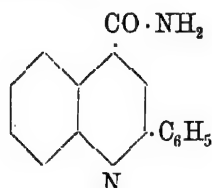
5) Bauch, *Archiv für Verdauungskrankheiten* (1911). — Siehe auch O. Folin and H. Lyman, On the influence of phenylquinolin carbonic acid (Atophan) on the uric acid elimination, *Journ. of Pharm. and exp. Therap.* **4**, 539 (1913).

6) V. C. Myers and J. A. Killian, Studies on the influence of phenylcinchoninic acid and the ethylester of paramethylphenylcinchoninic acid on renal excretion, *Journ. of Pharmac. and exp. Therap.* **18**, 213 (1921).

7) E. Impens, Über den Einfluß einiger Derivate der Phenylcinchoninsäure auf die Ausscheidung der Harnsäure, *Arch. internat. de Pharmacodyn.* **22**, 379 (1912).

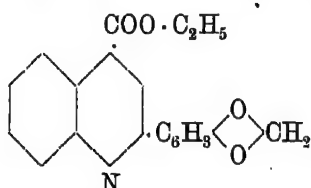
Eigenschaften.<sup>1</sup> Seine heilsame Wirkung beim akuten Gichtanfall mag zum großen Teil hierauf beruhen.<sup>2</sup>

Wie die freien Säuren wirken ihre Ester<sup>3</sup>, so der Äthyl und Phenylester, ebenso die Amide, z. B. 2-Phenylcincholin-4-karbonsäureamid (Phenylcinchoninsäureamid).



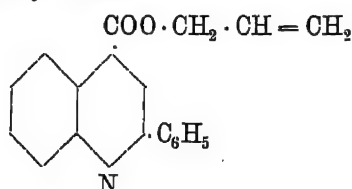
Der 2-Phenylcinchoninsäureäthylester ist unter dem Namen Acitrin als Gichtmittel und Antirheumatikum auf den Markt gekommen.

Ein weiteres Derivat des Atophans ist das Äthyldioxymethylenatophan,



das als Synthalin in den Handel gekommen ist.<sup>4</sup> Es hat ebensowenig wie das vorerwähnte Vorzüge vor dem Atophan, namentlich scheint es antineuralgische und antiseptische Eigenschaften nicht in so hohem Grade wie dieses zu haben.

Ein noch neueres Präparat auf diesem Gebiet ist der Allylester (Phenylcinchoninsäureallylester)



Er ist neuerdings unter der Marke Atochinol als antiarthritisches, analgetisches und antiphlogistisches Mittel in den Handel gekommen.<sup>5</sup> Es

1) M. Dohrn, Über die entzündungswidrige Eigenschaft des Atophans und einiger anderer Carbonsäuren, Therap. d. Gegenwart (1913) 196.

2) G. Klemperer, Zum Verständnis der Atophanwirkung, Therap. d. Gegenwart (1913) 257.

3) E. Impens, l. c. s. S. 469, Anm. 7.

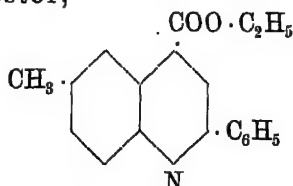
4) G. Klemperer, l. c. s. Anm. 2.

5) P. Roethlisberger, Quelques observations sur un nouveau médicament antiarthritique, Rev. méd. de la Suisse rom. 40, 172 (1920). — F. Uhlmann u. R. Burow, Über ein neues Phenylcinchoninsäurederivat (Atochinol), Schweiz. med. Wochenschr. (1921), 416.

hat die gleichen dynamischen Eigenschaften wie Atophan, ist ihm aber überlegen. Dosis: mehrmals täglich 0,25 g.

Dem gleichen Zweck soll die Oxyphenylchinolindikarbonsäure dienen, die als Hexophan auf den Markt gebracht worden ist.

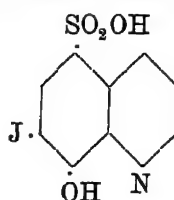
Das im Benzolring methylierte Atophan, der p-Methyl-2-Phenylcinchoninsäureäthylester,



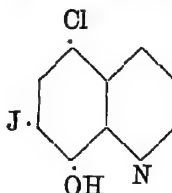
hat gleich dem Atophan harnsäurelösende Eigenschaften. Es ist als Novatophan<sup>1</sup> (Tolysin) auf den Markt gekommen. Es gleicht in seinen Wirkungen vollkommen dem Atophan.

Durch den Eintritt von Jod in das Chinolinmolekül werden die antiseptischen Eigenschaften verstärkt.

1-Oxy-2-jodo-chinolinsulfosäure

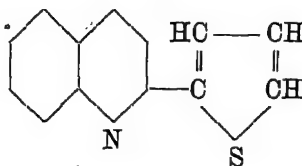


ist unter der Marke Loretin als Antiseptikum in den Handel eingeführt worden. Desgleichen das 1-Oxy-2-jodo-4-chlorchinolin



unter der Marke Vioform. Es wurde eine Zeitlang viel verwendet.

Eine der 2-Phenylcinchoninsäure analog zusammengesetzte, an Stelle des Phenyls einen Thiophenrest enthaltende Verbindung, die  $\alpha$ -Thienyl- $\gamma$ -chinolinkarbonsäure,

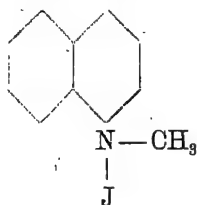


<sup>1</sup>) Weintraud, Novatophan (Äthylester des p-Methylatophans), Therap. d. Gegenwart (1911), 97.

von der a priori mit Rücksicht auf die große Ähnlichkeit des Thiophens mit dem Benzol, eine der der Phenylverbindung analoge Wirkung erwartet werden konnte, zeichnet sich dadurch aus, daß sie im tierischen Organismus zur Bildung eines rotvioletten Farbstoffes Anlaß gibt, der vital färberische Eigenschaften hat und damit behandelte Tiere rotviolett färbt.<sup>1</sup> Im übrigen hat sie die gleichen pharmakodynamischen Eigenschaften wie Atophan, auch seine harntreibende und antiphlogistische Wirkung.

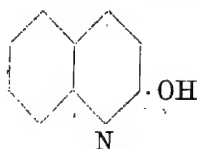
Die komplizierten Derivate des Chinolins sollen der Gegenstand einer besonderen Besprechung sein (s. bei Chinin).

Der Zutritt von aliphatischen Radikalen an das Stickstoffatom, z. B. von Methylhalogenid, unter Bildung von Chinolin- oder Isochinolin-methylhalogenid (Chinolinium- bzw. Isochinoliniumhalogenid)



ändert die physiologischen Eigenschaften nicht, wohl ist, entsprechend dem Übergang der Verbindung in eine quaternäre Base, die lähmende Wirkung auf die Endigungen der motorischen Nerven viel stärker.<sup>2</sup> Die geringste tödliche Dosis beträgt für Kaninchen 0,2 bis 0,3 g auf das Körperkilo. Der Tod erfolgt durch Lähmung des Respirationszentrums.

Die physiologische Wirkung der Oxychinoline



ist nicht bekannt.

Durch Angliederung einer freien Karboxylgruppe wird die Giftigkeit gegenüber den höheren Organismen wesentlich herabgesetzt.

o-Oxychinolinkarbonsäure ist auch in größeren Dosen nicht giftig. Die Säure wird von mittelgroßen Hunden in Gaben von 4,0 g täglich symptomlos ertragen.<sup>3</sup>

Durch Angliederung von Säureresten an Chinolin bleiben die antipyretischen Eigenschaften desselben erhalten. Die Verhältnisse liegen

1) F. Uhlmann, Über eine neue Vitalfärbung, Korrespondenzblatt f. Schweiz. Ärzte (1918) Nr. 50.

2) Stockmann, l. c. S. 464, Anm. 1.

3) M. Nencki und H. Boutmy, l. c. S. 199, Anm. 1.



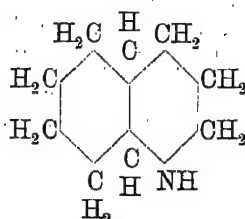
also ähnlich wie beim Phenol, das beim Übergang in Salizylsäure seine antipyretische Kraft nicht wesentlich einbüßt. Dabei ist zu bemerken, daß auch hier die Orthooxyverbindung die wirksamste ist.

Dieser Umstand ist zur Herstellung einer Reihe von praktisch verwendbaren Antiseptics benützt worden. Hiervon sind zu nennen:

Chinosol (o-Oxychinolinsulfosaures Kali),  
Chinaseptol seu Diaphtol (o-Oxychinolinsulfosäure),  
Oxychinaseptol seu Diaphterin,  
Argentol (Chinaseptolsilber) und das schon erwähnte Loretin  
(m-Jod-o-oxychinolin-ana-sulfosäure).

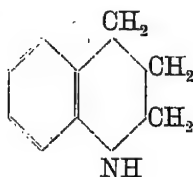
Diese Präparate finden in der Wundbehandlung Verwendung.

Das durch vollständige Hydrierung des Chinolins entstehende Dekahydrochinolin



besitzt chemisch rein aliphatische Eigenschaften, etwa wie Dimethylamin. Es hat den Charakter einer Base. Physiologisch verhält es sich zum Chinolin, wie Piperidin zum Pyridin. Es zeigt die gleichen Wirkungen, wie Chinolin, nur stärker. Es bewirkt zentrale motorische Lähmung und gesteigerte Erschöpfbarkeit der motorischen Nervenendigungen und schädigt die Erythrozyten.<sup>1</sup>

Weniger intensiv, aber qualitativ gleich wirkt das nur im Pyridinkern hydrierte Produkt, das Tetrahydrochinolin



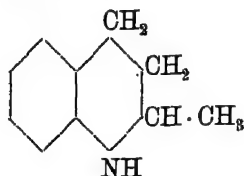
Chemisch verhält es sich wie ein sekundäres Amin. Auf subkutane Injektion bewirkt es beim Kaninchen und Meerschweinchen Nekrose der Nierenpapillen (ähnlich wie Vinylamin).

Nach dem Gesagten besteht also eine Zunahme der Wirkungsintensität in der Reihe: Chinolin, Tetrahydrochinolin, Dekahydrochinolin. (Weiteres über die Hydrochinoline siehe im Kap. Chinin.)

1) R. Heinz, l. c. s. S. 428, Anm. 3.

Was vom hydrierten Chinolin gesagt wurde, gilt auch für das Isochinolin und seine Hydrierungsprodukte, wie auch für ihre Derivate, wozu eine Reihe in der Natur vorkommender Alkaloide gehört.

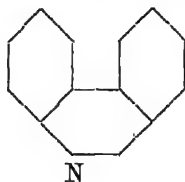
Tetrahydrochinaldin (Tetrahydro-2-methylchinolin)



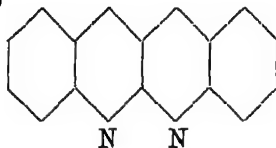
bewirkt beim Frosch diastolischen Herzstillstand. Auf den Froschmuskel wirkt es derart ein, daß es seine Erregbarkeit vermindert. Von beiden optischen Isomeren wirkt die l-Base rascher als die d-Base.<sup>1</sup>

Betreffs Tetrahydro- $\gamma$ -phenylchinaldin siehe später beim Chinin.

Kondensierte Chinoline, wie Naphthochinolin, Anthrakoquinolin und Phenanthrochinolin, die an Stelle eines Benzolringes einen Naphthalin- Anthracen- oder Phenanthrenkern enthalten, sind physiologisch nicht geprüft. Ebenso wenig Phenanthridin

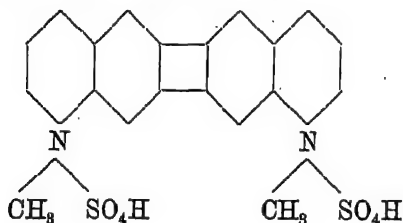


und Naphthochinolin,



bei denen zwei Benzolringe mit einem, bzw. zwei Pyridinringen kondensiert sind. Das gleiche gilt für Dichinolylin.

Unter dem Namen Chinotoxin ist ein Körper beschrieben, dem die Formel eines Dichinolyldimethylsulfat

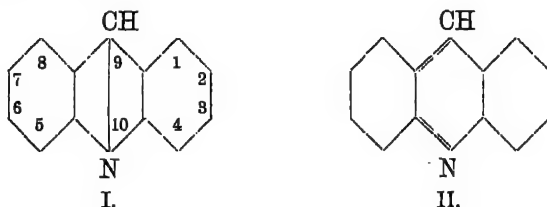


zugeschrieben wurde.

1) D. Dale and G. R. Mines, Observations on the physiological action of d- and l-tetrahydroquinoline, Journ. of Physiol. 42, Proceed. of Physiol. Soc. XXXI (1911).

Das „Chinotoxin“<sup>1</sup> bewirkt bei Fröschen in Dosen von 0,5 mg Paresen, gesteigerte Reflexerregbarkeit, Sistierung der Atemtätigkeit und allgemeine Lähmung, von welcher alle die Tiere sich erholen. Bei Mäusen wirken 0,001 bis 0,003 g in wenigen Minuten tödlich unter den Erscheinungen allgemeiner Lähmung. Beim Kaninchen sind 0,012 g tödlich. Die Lähmung beginnt am Nacken und den vorderen Extremitäten und schreitet rückwärts vor. Der Tod erfolgt durch Atemstillstand. Wird künstliche Atmung eingeleitet, so kann das Tier am Leben erhalten bleiben, worauf es sich erholt.

Ein aus drei Ringen bestehendes System stellt das Akridin dar, ein Kernhomologon des Chinolins. Seiner Konstitution wird folgendes Formelbild (I) zugrunde gelegt, dem man freilich neuerdings die ortho-chinoide Formel (II) vorzieht:



Es soll bemerkt werden, daß beide seitliche Kerne sich chemisch wie echte Benzolkerne verhalten. Man kann also das Akridin als ein Chinolin auffassen, dem ein Benzolring angegliedert ist. Diese Beziehung kommt in seinem pharmakodynamischen Verhalten zum Ausdruck.

Akridin hat die gleichen dynamischen Eigenschaften wie Chinolin. Quantitativ steht es aber etwas hinter ihm zurück. Es erzeugt sowohl beim Kalt-, wie beim Warmblüter zunächst zentrale motorische Erregung, darauf Lähmung, Steigerung der Reflexerregbarkeit und später Herabsetzung derselben und Beschleunigung und danach Verlangsamung der Atmung. Ebenso schädigt es das Herz. Es hat wie Chinolin protoplasmaschädigende Eigenschaften und besitzt auf Grund derselben antiseptisches Vermögen, insbesondere gegenüber Infusorien.<sup>2</sup> Auch andere einzellige und zarte Gebilde schädigt es, wie die roten Blutkörperchen und das Flimmerepithel des Frosches.<sup>3</sup> Interessant ist, daß die Wirkung

1) G. Hoppe-Seyler, Über die Wirkung des Chinotoxins (Dichinolyldimethylsulfat) auf den Organismus, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 24, 241 (1888). — Siehe auch Durdafi, Beiträge zur pharmakologischen Physiologie des Froschherzens, ebenda 25, 446 (1889).

2) O. Raab, Über die Wirkung fluoreszierender Stoffe auf Paramaecien, Zeitschr. f. Biol. 39 (N. F. 91), 524 (1900).

3) R. Jacobson, Über die Wirkung fluoreszierender Stoffe auf Flimmerepithel, Inaug.-Diss., München (1901). — A. Jodlbauer und H. Salvendi, Über die Wirkungen von Akridin, Arch. internat. de Pharmacodyn. et de Therap. 15, 223 (1905).

bei Tageslicht weit größer ist und rascher eintritt als im Dunkeln. Dieser Effekt steht im Zusammenhang mit seiner Fluoreszenz, da auch andere fluoreszierende Stoffe ihn zeigen.<sup>1</sup>

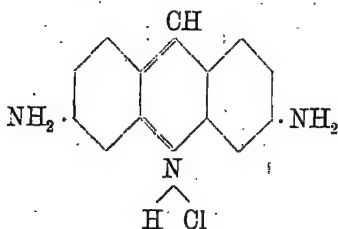
Akridin hat starke örtliche Reizwirkung auf die Schleimhäute und die äußere Haut — eine Eigenschaft, der es seinen Namen verdankt. Schon die vorsichtige Hantierung mit der Substanz löst heftiges Nießen aus. Peroral verabreicht ruft es Erbrechen und diarrhoische Entleerung hervor.<sup>2</sup>

Akridin bewirkt ferner Leukozytose und setzt die Körpertemperatur, aber nur in toxischen Dosen, herab.

Die geringste letale Dosis beträgt für das Kaninchen peroral gegeben 1 bis 1,5 g auf das Körperkilo, intravenös 0,1 g. Peroral vertragen die Tiere tägliche Dosen von 0,4 bis 0,7 g pro Kilo längere Zeit symptomlos.<sup>3</sup> 0,08 g pro Kilo intravenös erzeugen Albuminurie und Nephritis, denen die Tiere in wenigen Tagen erliegen.

Vom Akridin sind durch Angliederung von Ammoniakresten, sowie von Alkyl- und Phenylradikalen zahlreiche Derivate hergestellt worden, ebenso durch N-Alkylierung unter Überführung in quaternäre Ammoniumbasen. Die Angliederung von Ammoniakresten hat eine Steigerung der Basizität zur Folge, desgleichen die N-Alkylierung. Alle diese Verbindungen haben Farbstoffcharakter, was, wie beiläufig gesagt sei, in der chinoiden Formel zum Ausdruck kommt.

### 3-6-Diaminoakridinchlorid



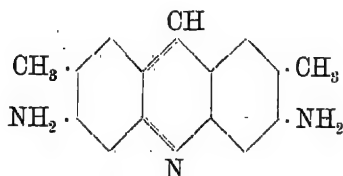
wirkt stärker als Akridin. Es greift besonders stark die Atmung und das Herz an. Ebenso hat es starke trypanizide und bakterizide Wirkung, auch im lebenden Tier. Das gleiche gilt für das Nitrat und das Sulfat.

1) H. v. Tappeiner, Über die Wirkung fluoreszierender Stoffe auf Infusorien, Münch. med. Wochenschr. (1900) Nr. 1. — Derselbe, Zur Kenntnis der lichtwirkenden Stoffe, Deutsch. med. Wochenschr. (1904) Nr. 16. — Derselbe und Jodlbauer, Über die Wirkung der photodynamischen Stoffe auf Protozoen und Enzyme, Deutsch. Arch. f. klin. Med. 80, 427 (1904).

2) A. Jodlbauer und Salvendi, l. c. s. S. 475, Anm. 3.

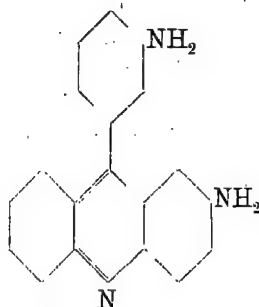
3) H. Fühner, Über das Verhalten des Akridins im Organismus des Kaninchens, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 51, 391 (1903). — A. Jodlbauer und H. Salvendi, l. c. s. S. 475, Anm. 3.

Ganz ähnlich wirkt das 2-7-Dimethyl-3-6-diaminoakridin (Akridingelb),



doch hat es starke entzündungserregende Lokalwirkungen.<sup>1</sup>

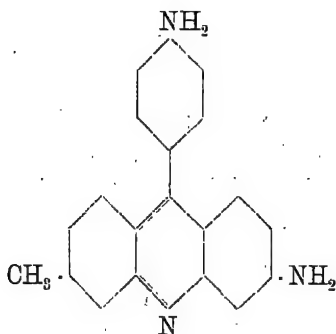
Diaminophenylakridin, richtiger 2-Amino-9-aminophenylakridin (Chrysanilin)



ist ein intensiv gelber Farbstoff.

Sein salpetersaures Salz, das Phosphin, ein in der Lederfärberei viel gebrauchter gelber Farbstoff, ist pharmakologisch genauer untersucht. Es hat gleich dem nichtsubstituierten Akridin zunächst erregende, dann lähmende Wirkung auf die nervösen Zentren, das Herz und die Atmung, ebenso starke lokale Reizwirkung auf die Schleimhäute und die Haut.<sup>2</sup>

Methylphosphin, ein 3-Amino-6-methyl-9-aminophenylakridin

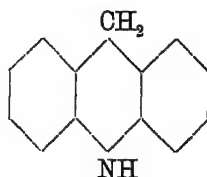


1) E. Lenz, Untersuchungen über die pharmakologischen Elementarwirkungen in der Akridin- und Akridiniumgruppe, Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. 12, 195 (1921).

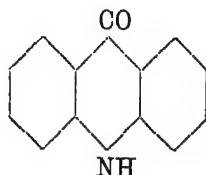
2) Anclet, Sur les effets physiologiques et thérapeutiques du dinitrate de chrysaniline, Bullet. de Thérap. (1888) 513.

und Dimethylphosphin (Dimethyldiaminophenylakridin) verhalten sich gegenüber dem Kalt- und Warmblüter wie Akridin.<sup>1</sup> Sie bewirken Krämpfe der Extremitäten, Trismus, Zittern, gesteigerte Reflex-erregbarkeit und schließlich Lähmung der Skelettmuskeln und der Atmung. Den Zirkulationsapparat beeinflussen sie nicht wesentlich. Sie haben namhafte antiseptische Wirkung, insbesondere gegenüber Infusorien und Amöben<sup>2</sup> und zwar übertreffen sie in dieser Hinsicht das Chinolin. Sie schädigen auch in der Blutbahn die Malariaplasmodien, doch bringen sie sie daselbst in für den Träger unschädlichen Dosen nicht zum Absterben, sind also zum Heilmittel gegen Malaria nicht geeignet.<sup>3</sup> Auf die Körpertemperatur haben sie so gut wie keinen Einfluß. Die zur Hervorbringung von Krämpfen notwendigen Dosen sind bei Mäusen und Meerschweinchen bei subkutaner Zufuhr 0,05 bis 0,15 g auf das Körperkilo. Die geringste tödliche Dosis beträgt beim Meerschweinchen 0,21 g für die Monomethylverbindung, 0,26 g für das Dimethylderivat.

Über das dynamische Verhalten des 9-10-Dihydroakridins



liegen keine Angaben vor. Dergleichen nicht über das des Ketons, Akridon.

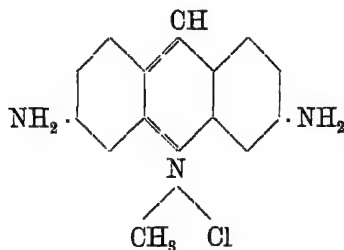


Die durch Angliederung von Halogenalkylen an den Stickstoff aus den Akridinen entstandenen quaternären Verbindungen (Akridinium-basen) zeigen eine größere Toxizität als die entsprechenden tertiären Verbindungen. Auch ist ihr trypanizides Vermögen größer, als das ihrer tertiären Homologen. Sie sind im allgemeinen stärkere Basen und sind wasserlöslicher als letztere.

1) G. Grethe, Über die Wirkung verschiedener Chininderivate auf Infusorien, *Deutsch. Arch. f. klin. Med.* **56**, 189 u. 369 (1906). — A. Jodlbauer und L. Fürbringer, Über die Wirkungen des  $\gamma$ -Phenylchinaldins und des Methylphosphins, *ebenda* **59**, 154 (1897).

2) Davidsohn, Über die Einwirkung verschiedener Akridinderivate auf die Infusorien, *Inaug.-Diss., München* (1899).

3) J. Mannaberg, Über die Wirkung von Chininderivaten und Phosphinen bei Malariafiebrn, *Deutsch. Arch. f. klin. Med.* **59**, 185 (1897).

3-6-Diamino-10-methylakridiniumchlorid (Trypaflavin)<sup>1</sup>

verursacht beim Frosch vor allem Lähmungen. Zunächst steht die Atmung still, dann wird das Zentralnervensystem und zuletzt das Herz gelähmt. Eine Ausgangsphase mit gesteigerter Reflexerregbarkeit oder Krämpfen wird nicht beobachtet. Beim Warmblüter wird zunächst schlaffe motorische Lähmung der hinteren Extremitäten, dann der ganzen Körpermuskulatur ausgelöst, der sich alsdann Erlöschen der Reflexerregbarkeit und Atmungslähmung anschließt, während das Herz zunächst noch weiter schlägt.

Die geringste tödliche Dosis beträgt beim Kaninchen, der Maus und dem Meerschweinchen 0,04 g pro Kilo intravenös, 0,20 g intraperitoneal und 0,25 g subkutan, beim Frosch 0,1 g pro 100 g Tier endolymphal.

Trypaflavin hat starkes trypanizides Vermögen (Ehrlich), es ist seinem tertiären Homologen ungefähr dreimal überlegen. Auch auf Bakterien (Streptokokken, Staphylokokken, Diphtheriebazillen, Meningokokken, Gonokokken) hat es beträchtliche, wenn auch langsam wirksame abtötende und stark entwicklungshemmende Kraft.<sup>2</sup> Doch steht es in antibakterieller Hinsicht hinter dem tertiären Homologen (dem Diaminokridin) zurück. Es ist als lokales Wundheilmittel empfohlen und auch im Krieg mit Erfolg verwendet worden. Ebenso ist es als inneres Desinfektionsmittel bei Infektionskrankheiten (Pneumokokken- und Hühner-

1) E. Lenz, l. c. S. 477, Anm. 1.

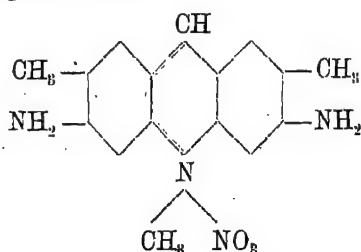
2) C. H. Browning, Kennaway, Gulbranson u. Thornton, Brit. med. Journ. (1917). — H. Braun, Diskussionsbemerkungen zum Vortrag von Spieß, Fall von postoperativer Meningitis durch intravenöse Trypaflavin-Infektion geheilt, Med. Klinik (1920) 406. — Burkard und Dorn, Bakteriologische und klinische Untersuchungen über das Trypaflavin, Bruns Beiträge z. klin. Chirurg. (1920). — Keyßer, Chemische Antiseptik und Desinfektion in der Behandlung infizierter Wunden und eitriger Prozesse, soweit sie durch Staphylokokken und Streptokokken bedingt sind, mit besonderer Berücksichtigung des Vuzins und Trypaflavin, nebst experimentellen Untersuchungen über die Wertbestimmung chemischer Wunddesinfektionsmittel, Habil.-Schrift, Stuttgart, Union, Deutsche Verlagsgesellschaft (1918). — M. Feiler, Prüfung der prophylaktischen Wunddesinfektionswirkung des Trypaflavins im Tierexperiment, Zeitschr. f. Immunitätsforschung u. experim. Therap. 30, 95 (1920).

cholerainfektion) empfohlen worden.<sup>1</sup> Wie Tierversuche ergeben haben, eignet es sich besonders als prophylaktisches Antiseptikum.<sup>2</sup>

Ein Silberdoppelsalz des Trypaflavins wird als Argoflavin bei pyogenen und septischen Infektionen verwendet. Dosis bis zu 0,3 g intravenös. Auch auf Gonokokken wirkt es abtötend. Die geringste tödliche Dosis beträgt für den Frosch 0,1 g pro 100 g Körpergewicht, endolymphal beigebracht.

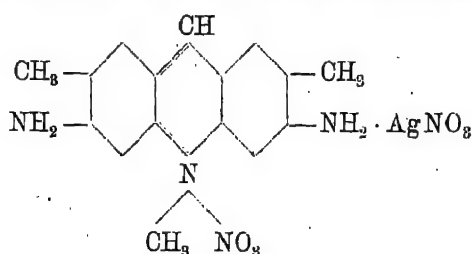
Wie Trypaflavin verhält sich Neutraltrypaflavin.<sup>2</sup>

Die dem Akidringelb entsprechende quaternäre Base, das 2-7-Dimethyl-3-6-diamino-10-methylakridiniumnitrat (Akridinium-gelb, Brillantphosphinnitrat)



wirkt ungefähr ebenso stark toxisch wie Trypaflavin. Es ist auf sein Verhalten gegenüber dem Mäusekarzinom geprüft worden, das es therapeutisch günstig beeinflussen soll. Trypanizid wirkt es ungefähr in gleichem Grade wie Trypaflavin.<sup>3</sup>

Eine Silberdoppelverbindung des Brillantphosphinnitrats



Es ist unter der Marke Septakrol als inneres Desinfiziens bei septischen und infektiösen Erkrankungen in den Handel gekommen.<sup>4</sup> Es ist peroral nur sehr wenig giftig. Es werden mehrere Gramme auf das Körperkilo ohne sichtbare Schädigung des Allgemeinbefindens von Tieren ertragen.

1) F. Neufeld und O. Schiemann, Chemotherapeutische Versuche mit Akridin-farbstoffen, Deutsch. med. Wochenschr. (1919) 844. — Dieselben und Baumgarten, Über die chemotherapeutische Wirkung einiger Farbstoffe im Tierversuch gegenüber bakteriellen Infektionen, ebenda (1920) 1013.

2) M. Feiler, l. c. S. 479, Anm. 2.

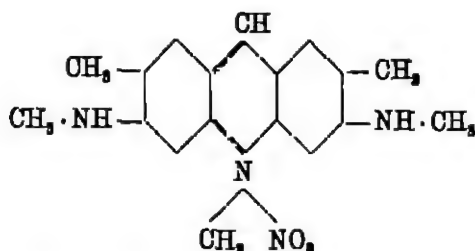
3) E. Lenz, l. c. S. 477, Anm. 1.

4) Hüsey, Chemotherapeutische und serologische Untersuchungen am Mäusekarzinom, Zentralbl. f. Gynäkolog. (1917), Nr. 30.



Es hat stärkere bakterizide Kraft als Phenol. Dosis: 0,0025 bis 0, mehrmals täglich subkutan oder intravenös.

Das Salz vom Brillantphosphin durch den Besitz zweier Methyliminogruppen an Stelle beider Aminogruppen unterscheidende 2-7-methyl-3-6-diaminodimethyl-10-methylakridiniumnitrat

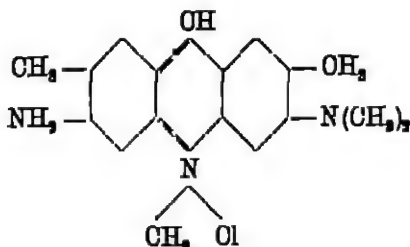


Ist jenem an Giftigkeit bedeutend überlegen. Auch die Wirkung die Atmung und den Kreislauf ist sehr stark. Dies stimmt mit allgemeinen Beobachtungen über die Alkylierung von Aminokörpern überein.

Es zeigt unter allen hier besprochenen Körpern die stärkste Basis

Auf Protozoen wirkt es ungefähr gleich stark wie Trypaflavin. geringste tödliche Dosis beträgt für die weiße Maus 0,84 g pro intraperitoneal verabreicht.<sup>1</sup>

2-7-Dimethyl-3-dimethylamino-6-amino-10-methylakridiniumchlorid (Flavioid)



wirkt stark antiseptisch. Die Desinfektionswirkung ist insofern als als ebenso wie bei den meisten Farbstoffen, manche Bakterienarten sind geschädigt werden als andere. Ihre Wirkung richtet sich sowohl *in vitro* wie *in vivo* vor allem gegen die Eitererreger und Diphtheriebazillen.

Die geringste tödliche Dosis beträgt für Kaninchen bei intravenöser Zufuhr 0,03 g pro Kilo Körpergewicht. Als therapeutisch verwenden Dosis ist 0,001 bis 0,008 g pro Kilo zu nennen.

1) E. Lenz, l. c. S. 477, Anm. 1.  
Oswald, Chem. Konz. u. pharm. Wirkg.

Alle Akridinderivate führen wie Akridin selbst bei subkutaner Injektion zu Reizerscheinungen, die bei intravenöser Zufuhr fortfallen.

Die namhaften Unterschiede in der Wirksamkeit der verschiedenen Akridiniumfarbstoffe, insbesondere in ihrer bakteriziden Kraft, wie auch einige Besonderheiten der Akridiniumwirkung, so der relativ langsame Eintritt ihres Effektes, ihre elektive Wirkung auf bestimmte Bakterienarten, die relativ stärkere entwicklungshemmende Fähigkeit gegenüber Bakterien im Vergleich zur Abtötungsfähigkeit, hat man aus kolloidchemischen Gesichtspunkten zu erklären gesucht. Es ließ sich beim Vergleich einer größeren Zahl von Derivaten wahrscheinlich machen, daß die Steigerung der Wirksamkeit in einer direkten Beziehung zum Lösungszustand steht in dem Sinne, daß je mehr die Teilchengröße wächst, je mehr also die Dispersität abnimmt, um so mehr sich die Desinfektionskraft steigert.<sup>1</sup> Mit ihrer Kolloidnatur hängt auch die Beobachtungstatsache zusammen, daß ihr Desinfektionsvermögen in Gegenwart von gelöstem Eiweiß, also von Blutserum, im Gegensatz zu der anderer Desinfizienten nicht herabgesetzt, sondern sogar gesteigert wird.<sup>2</sup> Es handelt sich hier offenbar um durch den Eiweißzusatz hervorgerufene Veränderungen im Dispersitätsgrad. Wenn nun aber der Dispersitätsgrad eine Rolle spielen mag, insofern als von ihm die Adsorbierbarkeit abhängt, die bei größerer Teilchengröße beträchtlicher ist als bei geringerer, so ist es doch zweifellos nicht angängig, die gesamte Wirksamkeit darauf zurückzuführen. Bei kolloid gelösten Stoffen werden sich kolloidchemische Eigenschaften geltend machen. Alles machen sie aber, wie auch sonst überall, nicht aus. Ich verweise auf das in der Einleitung Gesagte. Auch unter den krystallöid gelösten Ammoniumbasen sind bezüglich der Wirkungsintensität große Unterschiede zu beobachten. Diese hängen von Unterschieden im konstitutionellen Bau ab.

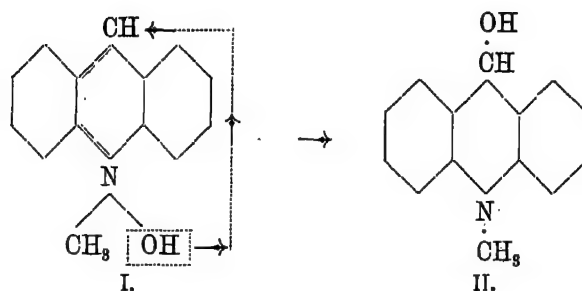
Es sei erwähnt, daß von allen angeführten Akridiniumbasen trotz ihres Charakters als quaternäre Ammoniumverbindungen keine Nervenendlähmungsvermögen hat. Dies mag daran liegen, daß die Akridiniumkörper sehr unbeständig sind und sehr leicht sich zu sogenannten Pseudobasen umlagern.<sup>3</sup> Die Hydroxylgruppe wandert hierbei vom Ringstickstoff weg in die  $\gamma$ -Stellung, wobei ein nichtbasisches Karbinol (II) entsteht.

---

1) H. Langer, Zur Theorie der chemotherapeutischen Leistung, Deutsch. med. Wochenschr. (1920) 1015. — Derselbe, Die Grundlagen der biologischen Desinfektionsleistung von Akridiniumfarbstoffen, insbesondere von Flavacid, Zeitschr. f. d. gesamte exper. Mediz. 27, 174 (1922).

2) Browning und seine Mitarbeiter, Neufeld und Schiemann, Braun, Burkard und Dorn, Keyßer, alle l. c. S. 8. 479, Anm. 2.

3) Hantzsch, Ber. d. deutsch. chem. Ges. 32, 3144 (1899).

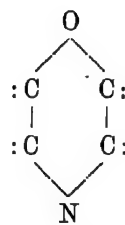
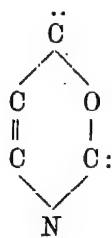
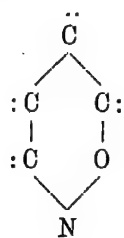


Die Isomerisation vollzieht sich schon bei 0 Grad innerhalb weniger Minuten.

Ähnliche Verhältnisse sind bei den quaternären Anilinfarbstoffen zu beobachten. Malachitgrün, Methylviolet und Auramin haben kein Endlähmungsvermögen. Auch diese lagern sich zu Pseudobasen um.<sup>1</sup>

### Oxazine

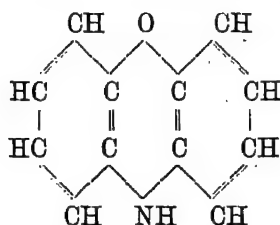
Von diesen, neben Stickstoff noch Sauerstoff als Ringglied enthaltenden Verbindungen kennen wir die folgenden drei Typen, welche sich voneinander durch die Stellung des Stickstoffs zum Sauerstoff unterscheiden.



Orthooxazinring    Metaoxazinring    Paraoxazinring

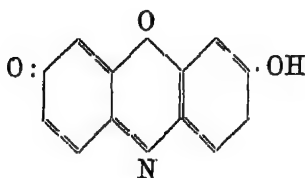
Pharmakodynamisch sind sie nicht geprüft.

Der mit zwei Benzolringen kondensierte Paraoxazinring, das Phenoxazin,



ist die Grundsubstanz einiger wichtiger Farbstoffe, wovon das Oxyphenoxazon (Resorufin) genannt sei:

1) Hantzsch, l. c. s. S. 482, Anm. 3.

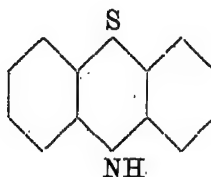


Es hat als Ringketon örtlich reizende Eigenschaften.

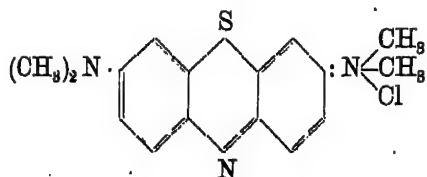
### Thiazine

Sie sind den Oxazinen entsprechend gebaut, mit einem Schwefelatom an Stelle des Sauerstoffs.

Das dem Phenoxazin entsprechende Phenthiazin (Thiodiphenylamin)



ist die Grundsubstanz verschiedener Farbstoffe (Thioninfarbstoffe, Thiazine), wovon der wichtigste, das Methylenblau, das salzsaure Salz des Tetramethyldiaminothioldiphenylamin ist



Es hat sich bei der Bekämpfung der Malaria als wirksam erwiesen. Freilich ist die Heilwirkung nur eine unvollkommene, indem die Malariaanfälle nur abgeschwächt oder vorübergehend, nicht aber dauernd, aufgehoben werden.<sup>1</sup> Die Plasmodien werden in der Blutbahn nur geschädigt, nicht vertilgt. Methylenblau ist auch zur Bekämpfung infektiöser Eiterungen namentlich in den Harnwegen empfohlen worden. Doch ist seine Leistungsfähigkeit nur eine relative.

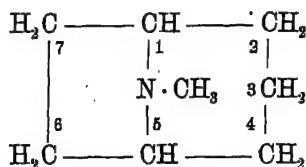
Toluidinblau, das Chlorzinkdoppelsalz des Dimethyltoluthionin, ist gegenüber niederen Lebewesen ein starkes Gift und ist gleichfalls zur Verwendung bei Eiterungen (namentlich in der Augenheilkunde) empfohlen worden.

1) J. Mannaberg, l. c. S. 478, Anm. 3.

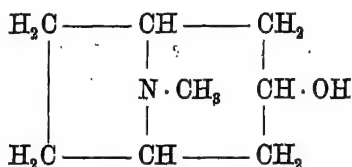
**β) Di- und Polyzyklische Verbindungen mit je einem Stickstoff in einem Ringsystem**

**1. Tropinderivate**  
(Zykloheptane)

Die Grundsatzsubstanz dieser Reihe stellt das Tropan (Hydratropidin)



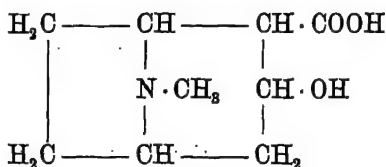
dar. Es geht aus der Kondensation eines Pyrrolidin- und eines Piperidinkerns hervor, derart, daß der Stickstoff und die beiden ihm benachbarten Kohlenstoffatome beiden Ringen gemeinsam sind, woraus ein System resultiert, dessen Peripherie aus einem siebengliederigen Ring besteht. Dem Stickstoffatom haftet eine Methylgruppe an. Das Tropan ist ein am 3-Kohlenstoffatom hydroxyliertes Tropan (Tropanol):



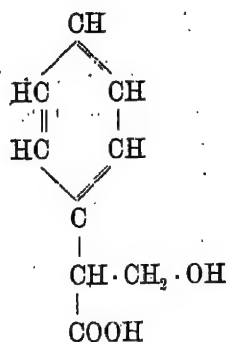
Das Tropan stellt den basischen Bestandteil zweier Gruppen von Substanzen dar, deren Hauptvertreter das Atropin und das Kokain sind, beides im Pflanzenreich vorkommende Alkaloide.

Atropin findet sich in der Tollkirsche (*Atropa belladonna*), dem Stechapfel (*Datura stramonium*) sowie in der Wurzel von *Scopolia japonica* (alle zur Familie der Solanaceen gehörig), Kokain in den Blättern des Kokastrauchs (*Erythroxylon coca*) heimisch in Peru und Bolivia.

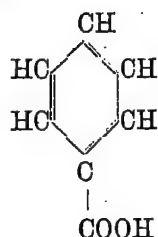
Atropin leitet sich direkt vom Tropan ab, Kokain von dessen Orthokarbonsäure, dem Egkonin



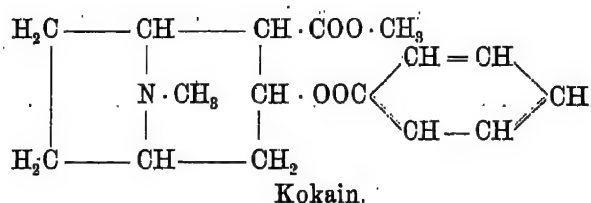
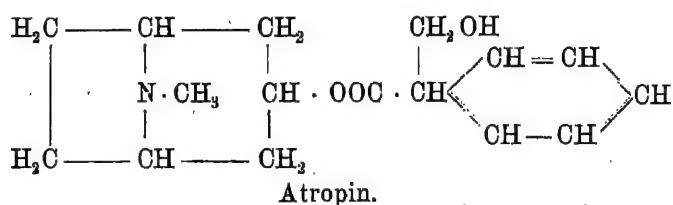
In beiden Alkaloiden ist die Hydroxylgruppe durch einen aromatischen Säurerest verdeckt, im Atropin durch Tropasäure ( $\alpha$ -Phenylhydrakrylsäure,  $\alpha$ -Methanolphenylelessigsäure)



im Kokain durch Benzoësäure:



Im Kokain ist ferner der Wasserstoff der Egkoninkarboxylgruppe durch Methyl ersetzt (Methylbenzoylegkonin)



Das in der Natur vorkommende Atropin ist optisch inaktiv, es stellt den *r*-Tropasäure-*i*-tropinester dar. Das natürliche Kokain ist linksdrehend.

Der chemischen Verwandtschaft beider Alkaloide entspricht eine physiologische. Als Piperidin- und Pyrrolidinderivate besitzen beide die diesen Ringsystemen eigene Wirksamkeit auf das Zentralnervensystem. Sie erregen in kleinen Dosen die motorischen Zentren und lähmen sie in größeren.

Das klinische Bild, unter dem sich diese Wirkungen darbieten, ist für beide Substanzen etwas verschieden. Sie bewirken zunächst beide motorische Unruhe und beleben die Psyche, sind z. B. beide im Stande, den durch aliphatische Narkotica bewirkten Schlaf aufzuheben.<sup>1</sup> Bei Verwendung größerer Dosen stellt die Erregung das erste Stadium der Vergiftung dar. Darauf folgen Lähmungs- und Ausfallserscheinungen der höheren Hirnfunktionen, die sich als Bewußtseinsstörungen äußern. Kokain bewirkt mehr einen Rauschzustand (Kokainrausch), Atropin Sinnes-täuschungen (Hallucinationen). Auf der belebenden Wirkung des Kokains und der Erzeugung des Rausches beruht der vielfach geübte chronische Mißbrauch desselben (Kokainismus). In einem weiter vorgeschrittenen Stadium der Vergiftung bewirken sowohl Atropin wie Kokain Zwangsbewegungen der Finger und Hände, weiterhin Anfälle von klonischen (epileptiformen) Krämpfen der Extremitäten, bei Atropinvergiftung außerdem solche von tonischen Krämpfen der Kaumuskulatur (Trismus) und Drehbewegungen des Körpers um die Längsachse, die stunden- und tagelang anhalten können. Von diesen tobsuchtartigen Zuständen hat die Tollkirsche ihren Namen. Kokain löst außerdem tonische (tetanische) Krämpfe der Extremitäten aus. Der Angriffspunkt beider Gifte liegt im Großhirn.<sup>2</sup> Bei noch höheren Graden der Vergiftung werden die Reflexzentren des Rückenmarks gelähmt<sup>3</sup>, die Hautreflexe erlöschen und in einem noch späteren Stadium kommen die lebenswichtigen Zentren des verlängerten Markes an die Reihe. Die Atmung wird verlangsamt, es tritt Asphyxie ein und bei tieferer Einwirkung Tod durch Atemstillstand, wenn nicht, wie das bei Kokainvergiftung häufig der Fall ist, schon vorher Herzstillstand eingetreten ist.

Wie beim Menschen gestalten sich die Wirkungen bei den Säugetieren.

Außer der Wirkung auf das Zentralnervensystem besitzen beide Alkaloide eine solche auf die Endigungen der peripheren Nervenäste. Ihr Angriffspunkt ist aber ein verschiedener. Atropin lähmt vorwiegend die Endigungen der parasympathischen Nerven, Kokain die der sensiblen. Außerdem zeigt es Erscheinungen, die als Reizwirkungen gegenüber den Endigungen der sympathischen Nerven angesehen werden<sup>4</sup>.

1) U. Mosso, Über die physiologische Wirkung des Kokains, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. **23**, 205 (1887). — Airila, Arch. internat. de Pharmacodyn. et de Therap. **23**, 453 (1913).

2) S. Morita, Untersuchungen an großhirnlosen Kaninchen, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. **78**, 208 (1915).

3) B. v. Anrep, Über die physiologische Wirkung des Kokains, Pflügers Arch. **21**, 38 (1879). — U. Mosso, l. c. s. Anm. 1. — L. Tumaß, Über die Wirkung des salzsäuren Kokains auf die psychomotorischen Centra, ebenda **22**, 107 (1887).

4) Über die Begriffe des sympathischen und parasympathischen Nervensystems s. S. 351 bzw. 402.

Die durch Lähmung parasympathischer Nervenendigungen vom Atropin erzeugten Erscheinungen sind: beschleunigte Herzaktion (hervorgerufen durch Lähmung der Hemmungsapparate des Herzens), Erweiterung der Pupillen (Mydriasis) (durch Lähmung des Pupillenverengerers), Aufhebung der Akkomodationsfähigkeit des Auges für die Nähe (Lähmung des Ciliarmuskels), Sistieren der Darmperistaltik (Lähmung der Dünndarmmuskulatur)<sup>1</sup>, Einstellung der Drüsentätigkeit (Lähmung der sekretorischen Nervenäste), Beschleunigung der Atmung (Lähmung der hemmenden Apparate).

Von allen diesen Symptomen lassen sich am leichtesten die Beschleunigung des Pulses und die Erweiterung der Pupillen nachweisen. Auf sie ist denn auch bei der Prüfung atropinähnlich wirkender Substanzen am häufigsten das Augenmerk gerichtet worden. Es ist jedoch zu bemerken, daß eine solche partielle Prüfung nicht zu befürworten ist, vielmehr ist durchaus erforderlich, daß stets auch die anderen Abschnitte des parasympathischen Nervensystems mit berücksichtigt werden.

Es mag bemerkt werden, daß Atropin auf diejenigen Nerven lähmend einwirkt, welche die Ammoniumbasen erregen. Es stellt einen physiologischen Antagonisten derselben dar. Die Ammoniumbasen sind parasympathoexcitatorische Gifte, Atropin ein parasympathodepressorisches.

Kokain lähmt die sensiblen Nerven. Diese Eigenschaft hat es nicht von der Blutbahn aus, sondern nur am Orte seiner Applikation, also z. B. auf Schleimhäuten, unter der Haut. Es bewirkt lokale Schmerzempfindungslosigkeit (Lokalanästhesie, Analgesie). Auf unverletzte Hautstücke ist es wirkungslos. Kokain lähmt nicht nur die peripheren Endigungen der sensiblen Nerven, sondern auch ihre Stämme. Hierzu ist auch örtliche Applikation notwendig. Es wird dann sowohl die Erregbarkeit, wie das Leitungsvermögen herabgesetzt bzw. aufgehoben. Durch Applikation auf große Nervenstämme oder das Rückenmark können größere Körperteile in Anästhesie versetzt werden. So läßt sich Empfindungslosigkeit der ganzen unteren Körperhälfte durch Injektion in den Lumbalsack des Rückenmarks erzielen (Lumbalanästhesie). Doch ist diese Prozedur wegen der zentralwärts fortschreitenden Anästhesie und der damit verbundenen Lähmung der lebenswichtigen Zentren im verlängerten Mark mit Gefahren verbunden.

---

1) Auf die Dünndarmbewegungen wirkt Atropin bei den verschiedenen Säugetiergattungen verschieden ein, indem es bei den einen Abschwächung, bei den anderen Verstärkung der Bewegungen hervorruft (P. Trendelenburg, Physiologische und pharmakologische Versuche über die Dünndarmperistaltik, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 81, 100 [1917]). Es hängt dies von dem gegenseitigen Verhältnis ab, in welchem bei den verschiedenen Tiergattungen das sympathische und parasympathische Nervensystem zueinander stehen,



Außer den allgemein sensiblen Nerven werden auch spezifisch empfindende, z. B. Geschmacksnerven durch Kokain gelähmt. Ebenso werden, wenn auch erst spät, auch die motorischen (und die autonomen) Nervenfasern angegriffen.<sup>1</sup> Die Wirkung auf die sensiblen Fasern ist also nicht spezifisch.

Kokain verursacht ähnlich wie Atropin vorübergehende Erweiterung der Pupille<sup>2</sup> und Verringerung der Akkomodationsfähigkeit für die Nähe. Sein Angriffsort in der Pupille ist jedoch nicht der gleiche wie für Atropin. Es wirkt nicht auf den Pupillenverengerer, wie dieses, sondern auf den Erweiterer, und zwar nimmt man an, es reize ihn bzw. den ihn versorgenden Nerven. Dieser Unterschied kommt zum Teil darin zum Ausdruck, daß das pupillenerweiternde Vermögen nicht so ausgesprochen ist, wie beim Atropin. Die Mydriasis ist nicht maximal, das Auge reagiert noch auf starke Lichteindrücke. Der Pupillenerweiterer ist von sympathischen Nervenästen versorgt. Dementsprechend betrachtet man das Kokain als eine sympathomimetische Substanz.

Die erregende Eigenschaft steht nicht im Einklang mit der lähmenden auf die peripheren Nervenapparate. Es ist darum nicht ausgeschlossen, daß auch hier das Kokain lähmend wirkt und zwar Hemmungen lähmt. Dadurch wird physiologisch eine Reizwirkung vorgetäuscht. Mit dieser Vorstellung würde übereinstimmen, daß das Kokain die Empfindlichkeit des Musculus dilatator pupillae für Adrenalin sensibilisiert.<sup>3</sup> Die Adrenalinmydriasis ist viel stärker nach Kokainisierung des Auges. Denselben Effekt hat die Exstirpation der benachbarten sympathischen Ganglien, d. h. die mechanische Ausschaltung von Beeinflussungen seitens dieser Gebilde.

Die gleichsinnige Wirkung des Atropins und des Kokains auf die Pupille bietet jedenfalls das Interessante, daß zwei an verschiedenen Elementen ansetzende Substanzen den gleichen physiologischen Effekt haben können. Daraus ergibt sich, wie vorsichtig man in der Beurteilung biologischer Vorgänge sein muß, und wie notwendig es ist, jeder Schlußfolgerung eine genaue Analyse des Beobachteten vorausgehen zu lassen.

Im gleichen Sinne wie die Mydriasis dürfte die Störung der Akkomodationsfähigkeit zu erklären sein. Denn auch diese Fähigkeit ist nicht, wie nach Atropinisierung, aufgehoben, sondern bloß verringert.

Dem Kokain kommt fernerhin das Vermögen zu, die Lidspalte zu erweitern. Auch diese Erscheinung, die man schlechtweg durch Sympathikusreizung erklärt, kann eine Folge lähmender Einflüsse sein.

1) W. E. Dixon, The selective action of cocaine on nerve fibres, Journ. of Physiol. 32, 87 (1905).

2) Knapp, The New York med. Res., 1884. — Ziemiński, Inaug.-Diss. Dorpat, 1884.

3) A. Fröhlich und O. Löwi, Über eine Steigerung der Adrenalinempfindlichkeit durch Kokain, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 62, 159 (1910).

Kokain wirkt kontrahierend auf die Gefäßkapillaren. Es bewirkt, auf Schleimhäute aufgetragen, lokale Blutleere und Blässe. Auch hierin sieht man den Ausdruck sympathomimethischer Eigenschaften, doch sind lähmende Effekte auf Hemmungsapparate nicht ausgeschlossen, wie solche im ganzen Sympathikusgebiet gelegen sind. Die Deutung der Gefäßwirkung als lähmender Art wird um so wahrscheinlicher, als Kokain die Gefäßwandungen, ähnlich wie den Pupillenerweiterer, für Adrenalin sensibilisiert. Das vasokonstriktorische Vermögen des Adrenalins ist nach Kokainisierung viel stärker.

Als nicht auf Sympathikusreizung beruhend müssen wir die Wirkung auf die Harnblase bezeichnen. Kokain wirkt erregend auf die Blasenmuskulatur, es bewirkt Tonussteigerung und Vermehrung der rhythmischen Kontraktionen.<sup>1</sup>

Kokain übt einen lähmenden Einfluß auf die motorischen Ganglien des Herzens aus und führt dadurch zur Verlangsamung der Herzschlagfolge mit Kleinerwerden des Herzschlages und Herabsetzung des Blutdruckes.<sup>2</sup> In größeren Dosen führt es im Tierversuch zu diastolischem Herzstillstand.

Einträufelung von Kokainlösung in den Bindehautsack des Auges zieht eine Verlangsamung der Lidschlagfolge nach sich. Dieser Effekt ist darauf zurückzuführen, daß die Hornhaut unempfindlich wird. Sie ist also ein spezieller Ausdruck der lähmenden Wirkung auf sensible Nervenendigungen.

Kokain besitzt die Eigenschaft, das Müdigkeits- und Unlustgefühl herabzusetzen. Dadurch erhöht es die körperliche und geistige Leistungsfähigkeit.<sup>3</sup> Auf dieser Wirkung beruht der Genuß der Kokablätter in ihrem Heimatlande. Der Effekt hängt, wie der vorerwähnte, mit der Abstumpfung des Empfindungsvermögens zusammen.

Eine weitere Eigenschaft des Kokains besteht darin, daß es die Körpertemperatur vorübergehend erhöht und zwar unter Umständen um mehrere Grade (Kokainfieber).<sup>4</sup> Wir haben schon früher darauf hingewiesen, daß Hyperthermie möglicherweise auch im Sinne eines Lähmungseffektes zu deuten ist.

Als eine noch nicht näher aufgeklärte Erscheinung mag eine bei akuter Kokainvergiftung an der Maus beobachtete eigenartige vakuoläre

1) Fröhlich und Löwi, l. c. S. 489, Anm. 3. — Kuroda, Journ. of Pharm. and exp. Therap. 7, 435 (1915).

2) Über Tierversuche siehe: M. Kochmann und F. Daels, Wirkung des Kokains auf das Warmblüterherz unter besonderer Berücksichtigung der Extrasystole, Arch. internat. de Pharmacodyn. et de Therap. 18, 41 (1908).

3) U. Mosso, Über die physiologische Wirkung des Kokains, Pflügers Arch. 47, 553 (1890).

4) Reichert, Zentralbl. f. die med. Wissenschaft (1889) 444.

Degeneration der Leberzellen, verbunden mit Verfettung und Nekrotisierung und einer außerordentlichen Volumenzunahme des Organs (Schaumleber)<sup>1</sup> erwähnt werden.

Zu bemerken ist, daß gleich dem Kokain auch Atropin eine, wenn auch nur schwache Lähmungswirkung auf die sensiblen Nervenendigungen besitzt.<sup>2</sup>

Als weitere nicht näher studierte Eigenschaft des Atropins ist sein hemmender Einfluß auf die Blutgerinnung bei intravaskulärer Beibringung anzuführen. Es handelt sich jedenfalls um eine Beeinflussung der Leberfunktionen.<sup>3</sup> Außerhalb des Organismus zeigt es keine Spur dieses Effektes.

Atropin stellt farblose, in Wasser sehr schwer lösliche Kristalle dar; mit Säuren bildet es Salze, die in Wasser leicht löslich sind. Die Lösungen sind optisch inaktiv und schmecken unangenehm bitter. Es wird in der Therapie hauptsächlich als Mydriatikum, im weiteren zur Aufhebung spastischer Zustände der Darmwand benützt.

Die Dosis minima letalis liegt für Katzen bei 0,03 g auf das Körperkilo bei subkutaner Beibringung, für Hunde bei 0,04 g. Beim Menschen können schon 0,001 g auf das Körperkilo zum Tode führen. Kaninchen ertragen auffallend hohe Dosen: 0,5 g auf das Körperkilo.<sup>4</sup>

Kokain stellt farblose Kristalle von bitterem Geschmack dar. Auf der Zunge erzeugen sie an der Berührungsstelle vorübergehend Anästhesie und ein dadurch bewirktes pelziges Gefühl. Das reine Produkt ist in Wasser nur wenig löslich. Mit Säuren bildet es in Wasser leicht lösliche Salze. Die Lösungen schmecken bitter. Das salzsaure Salz wird in der Therapie als Lokalanästhetikum verwendet.

Die Dosis minima letalis liegt für Katzen und Hunde bei 0,03 bis 0,05 g auf das Körperkilo, für Kaninchen bei 0,1 bis 0,12 g. Die maximale therapeutische Dosis für den erwachsenen Menschen ist 0,05 g subkutan. Die Empfindlichkeit des Menschen ist sehr verschieden. Es gibt deren, die schon bei den geringsten Dosen Kollapserscheinungen zeigen. Ja es ist schon nach Subkonjunktivalinjektion von 0,04 g Tod beobachtet worden.<sup>5</sup> Es handelt sich hier um Menschen mit geschwächtem sympathischen Nervensystem.

Als Nachteile des Kokains sind zu nennen: seine hohe Giftigkeit, die Gefahr der Gewöhnung (Kokainismus) und seine leichte Zersetzlich-

---

1) P. Ehrlich, Studien in der Kokainreihe, Dtsch. med. Wochenschr. (1890) 77. — S. auch P. Albertoni, Wirkung des Kokains auf das Protoplasma, Pflügers Arch. 48, 307 (1891).

2) W. Filehne, Die lokalanästhesierende Wirkung von Benzoylderivaten, Berl. klin. Wochenschr. (1887) 107.

3) Doyon, Formation dans le foie d'une substance anticoagulante sous l'influence d'un alcaloïde, Compt. rend. de l'Acad. des sciences 150, 348 (1910).

4) M. Cloetta, Über das Verhalten des Atropins bei verschiedenen empfindlichen Tierarten, Arch. f. exp. Path. und Pharm., Supplbd. (1908) 119.

5) Abadie; siehe bei C. Magnani, Zur anästhesierenden Wirkung des Yohimbin (Spiegel), Münch. med. Wochenschr. (1903) 1214.

keit in wässriger Lösung. Schon durch Kochen der Lösung zum Zwecke der Sterilisierung wird es verseift.

Suchen wir die physiologischen Eigenschaften der beiden Alkaloide in Beziehung zu ihrer chemischen Struktur zu bringen, so ist zunächst zu bemerken, daß, wie eingangs des Kapitels erwähnt, ihre Wirkungen auf das Zentralnervensystem im Einklang stehen mit jenen der beiden Komponenten des Ringsystems, des Piperidins und Pyrrolidins. Wir haben beide als Krampf- und das Sensorium affizierende Gifte kennen gelernt. Die Wirkung ist freilich bei jenen feiner differenziert als bei den einfachen Ringkörpern, auch sind sie weit giftiger als diese. Doch bewegt sich ihre Wirksamkeit immerhin in gleicher Richtung. Ganz anders für die peripheren Wirkungen. In dieser Hinsicht läßt sich bei keinem der einfachen heterozyklischen Ringsystemen etwas Ähnliches ermitteln. Weder der Einfluß auf das parasymphatische und sympathische Nervensystem, noch die auf die Endigungen der sensiblen Nerven sind bei ihnen zu treffen. Nun ist aber zu bemerken, daß diese Eigenschaften auch dem Tropin als solchem fehlen. Sie kommen zum Vorschein erst, wenn ein geeigneter Substituent in das Molekül hereintritt. Es ist also der Substituent hier maßgebend. Bevor wir auf diese Verhältnisse eintreten und die Bedeutung der Natur des Substituenten kennen lernen, wollen wir die Eigenschaften des Tropins durchgehen.

Tropin ist weit weniger giftig als Atropin. Katzen vertragen bis 0,8 g auf das Körperkilo, ohne Vergiftungserscheinungen zu zeigen. Auch wirkt es nicht mydriatisch. Selbst lokal in den Bindehautsack des Auges und in großen Dosen (als schwefelsaures Salz) beigebracht, ist es wirkungslos.<sup>1</sup> Desgleichen ist es ohne Wirkung auf die intrakardialen Vagusendigungen beim Warmblüter. Dagegen hebt es den Muskarinstillstand des Froschherzens auf. Diese Wirkung soll jedoch nicht auf einer Lähmung der Vagusendigungen beruhen, ist also nicht parasympathoparalytischer Natur, sondern stellt die Folge einer Reizwirkung auf die motorischen Herzganglien dar<sup>2</sup>, wie sie auch Piperidin und Pyrrolidin zukommt. Auch auf die sensiblen Nervenendigungen ist Tropin ganz wirkungslos.

Merkwürdigerweise ist bei peroraler Zufuhr von etwa 0,2 bis 0,5 g schwefelsaurem Tropin bei Katzen als konstantes Symptom eine sehr auffallende Mydriasis beobachtet worden, die maximal ist und stundenlang

---

1) Fraser, Proc. of the Roy. Soc. of Edinburgh (1869) 556. — Hellmann, Beiträge zur Kenntnis der physiologischen Wirkungen des Hyoscyamins und der Spaltungsprodukte des Hyoscyamins und des Atropins, Inaug.-Diss., Jena (1873). — R. Buchheim, Über die pharmakologische Gruppe des Atropins, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 5, 463 (1876).

2) R. Gottlieb, Über die Wirkungen des Tropins und der Tropeine, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 37, 218 (1896).

andauert und durch Muskarin behoben werden kann. Wie diese Wirkung zu deuten, ist nicht untersucht. Es ist anzunehmen, daß die Verbindung in den Geweben eine chemische Umwandlung, vielleicht auch eine Paarung, erfährt, die ihr diese Eigenschaft verleiht.

Wird nun Tropin verestert (unter Bildung der Tropeine), so treten physiologische Eigenschaften auf, die sich denen des Atropins und Kokains nähern, sogar bis zur Identität. Doch gilt das nicht für alle Ester, es sind hierzu ganz bestimmte Säureradikale notwendig. Hiermit ist schon gesagt, daß der Säuresubstituent den Ausschlag für die physiologische Natur der Tropeine gibt.

Was zunächst die erregende Wirkung auf die motorischen Zentren anbelangt, so ist sie am ausgeprägtesten beim Acetyltropin ( $C_8H_{14}NO$ )· $OC \cdot CH_3$ , und zwar sowohl am Kalt- wie am Warmblüter. Es bewirkt heftige klonische und tonische Krämpfe, unter denen die Tiere zugrunde gehen.

Das Tropein der Bernsteinsäure (Succinyltropin) ( $C_8H_{14}NO$ ) $_2$   $\begin{matrix} OC-CH_2 \\ | \\ OC-CH_2 \end{matrix}$ , läßt erregende Wirkungen nicht zum Ausdruck kommen, es bewirkt gleich Lähmungen, die auch die lebenswichtigen Zentren und das Herz ergreifen. Beim Frosch bewirkt es deutliche periphere Endlähmung der motorischen Nervenäste mit nachträglicher Rückenmarkslähmung. Das Tropein der Hippursäure (Hippuryltropin) ( $C_8H_{14}NO$ )· $OC \cdot CH_2 \cdot NH \cdot OC \cdot C_6H_5$ , verursacht Krämpfe, wenn auch erst in größeren Dosen, und beim Frosch deutliche Endlähmung.

Laktyltropin ( $C_8H_{14}NO$ )· $OC \cdot C_2H_4(OH)$  ist nur sehr wenig wirksam. Die Katze erträgt beinahe 0,5 g auf das Körperkilo schadlos. Diese relative Ungiftigkeit beruht vielleicht auf einem raschen Abbau des Milchsäureradikals im Organismus.

Bezüglich der peripheren Wirkungen sollen zunächst die auf den Parasympathikus besprochen werden.

Tropinester einfacher, nicht substituierter aliphatischer oder aromatischer Säuren sind auf die Pupille unwirksam. So das Essigsäure-, Bernsteinsäure-, Zimtsäure- ( $\beta$ -Phenylakrylsäure,  $C_6H_5 \cdot CH=CH \cdot COOH$ )

und Atropasäure- ( $\alpha$ -Phenylakrylsäure,  $C_6H_5 \cdot \overset{\overset{CH_2}{\parallel}}{C} \cdot COOH$ )-tropein. Letzteres ist unter dem Namen Atropamin oder Apoatropin bekannt. Benzoyl-<sup>1</sup> und Hippuryltropein zeigen nur schwache mydriatische Wirkung, aber nur, wenn in Substanz auf die Konjunktiva aufgetragen. Merkwürdige Wirkung auch in Lösung haben das Laktyl- und Glykolyltropin und noch deutlichere und anhaltendere hat das Mandelsäure-

1) F. Eokhard, Beiträge zur Anatom. und Physiol. 8, 1 (1879).

tropein (Phenylklykolyltropein)  $(C_8H_{14}NO) \cdot OC \cdot CH(OH) \cdot C_6H_5$ , doch steht es quantitativ hinter dem Atropin zurück.

Aus dem Gesagten ist zu entnehmen, namentlich auch mit Rücksicht auf das Atropin, daß der Hydroxylgruppe des Säurerestes für das Zustandekommen der Wirksamkeit eine bedeutsame Rolle zufällt, wobei es notwendig ist, daß sie sich im aliphatischen Reste befindet, denn das Salizylsäure- und m-Oxybenzoesäuretropein sind wirkungslos.<sup>1</sup> Daß auch der Benzolkern nicht belanglos ist, geht aus der geringen Wirksamkeit des Benzoyl- und Hippuryltropeins hervor.

Ganz wie gegenüber der Pupille resp. der sie versorgenden Okulomotoriusfasern verhalten sich die verschiedenen Tropeine gegenüber den übrigen parasympathischen Nervenästen. Acetyl-, Succinyl-, Hippuryltropein beeinflussen den Herzvagus der Warmblüter nicht, wohl aber Laktyltropein. Auch bringt es den künstlich gesteigerten Speichelfluß zum Stillstand, während jene es nicht tun. Durch Hippuryl-, Acetyl-Succinyltropein wird der durch Muskarin bewirkte Stillstand des Froschherzens aufgehoben. Es handelt sich aber hierbei, wie beim unsubstituierten Tropin, nicht um eine Lähmung der Hemmungsapparate, sondern um eine Reizwirkung auf die intrakardialen motorischen Ganglien. Sie kommt allen künstlichen Tropeinen zu.

Das Mandelsäuretropein ist unter dem Namen Homatropin in den Handel gekommen. Es wirkt in Gestalt seines Hydrobromids fast ebenso energisch erweiternd auf die menschliche Pupille wie das Atropin.<sup>2</sup> Doch ist seine Wirkung vergänglicher als die des letzteren. Nach Einträufelung eines Tropfens einer einprozentigen Lösung in den Konjunktivalsack tritt nach 5—10 Minuten Mydriasis auf, welche nach etwa einer Stunde ihr Maximum erreicht und nach 20 Minuten verschwunden ist, während die Wirkung einer viel schwächeren Atropinlösung ( $\frac{1}{2}\%$ ) 6—9 Tage andauert. Ähnlich verhält es sich mit der Akkommodationslähmung. Auch auf andere Organe hat Homatropin einen geringeren Einfluß als Atropin. Es ist ein schwächeres Gift als dieses. Es wird als Ersatz für Atropin in der Augenheilkunde verwendet. Zum Unterschied vom Atropin, welches eine leichte Reizwirkung auf die Konjunktiva bulbi hat, ist es ganz reizlos.

Wir haben gesehen, daß unter den angeführten Tropeinen die größte mydriatische Wirksamkeit dem Atropin zufällt, d. h. also einem Tropinester in welchem das Hydroxyl sich in einer Seitenkette des aliphatischen Säurerestes befindet. Diese Anordnung ist für das Zustandekommen starker Wirksamkeit nicht durchaus unerlässlich, d. h. es braucht das Hydroxyl nicht speziell einer Seitenkette des Säurerestes anzuhafte. Das dem Atropin isomere Pseudoatropin (Atrolaktyltropein), das Tropin der Atrolaktylsäure, in der das Hydroxyl dem  $\alpha$ -Kohlenstoff-

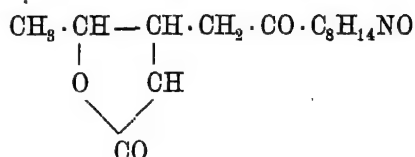
1) A. Ladenburg, Die Konstitution des Atropins, Ann. der Chemie 217, 89 (1883).

2) Völkers siehe bei Ladenburg (s. Anm. 1) S. 86. — Siehe auch Goetz, Das Homatropin in der Augenheilkunde, Inaug.-Diss., Kiel (1880). — Bertheau, Berl. klin. Wochenschr. (1880), Nr. 41. — Tweedy und Ringer, The Lancet (1880), Nr. 21. — Fuchs, Zentralbl. f. Augenheilkunde, Juni 1880.

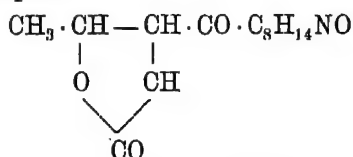
atom angegliedert ist,  $\text{C}_6\text{H}_5 \cdot \text{C} \begin{array}{l} \text{CH}_3 \\ \text{OH} \\ \text{COOH} \end{array}$ , wirkt ebenso stark und beinahe

ebenso anhaltend wie Atropin. Dabei ist zu bemerken, daß Atrolaktylsäure sich von der Mandelsäure nur durch den Besitz einer Methylgruppe an Stelle eines Wasserstoffatoms am  $\alpha$ -Kohlenstoff unterscheidet. Die Gegenwart derselben bewirkt also eine nicht unwesentliche Steigerung der Wirkungskraft.

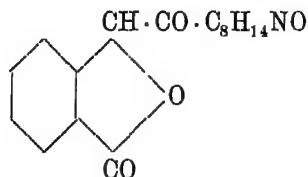
Im ferneren ist zu bemerken, daß auch die Gegenwart eines Ringes vom Benzoltypus für das Zustandekommen namhafter mydriatischer Wirkung nicht durchaus notwendig ist. Ein Laktoneering genügt. Terebyltropein



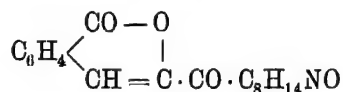
und Methylparakonyltropein



haben lähmende Wirkung sowohl auf den Herzvagus<sup>1</sup>, wie den Pupillenverengerer. Beide Verbindungen sind, wie übrigens betont werden mag, hydroxylfrei, woraus sich des weiteren ergibt, daß auch die Hydroxylgruppe nicht unerläßlich ist. Sie kann durch eine Sauerstoffgruppe, wie sie im Laktoneering gegeben ist, ersetzt werden. Auch andere Laktoneverbindungen haben mydriatische Eigenschaften. Das gilt für Phthalidkarboxyltropein,



einen dem Homatropin analog gebauten Körper, mit verdeckter Hydroxylgruppe, und Isokumarinkarboxyltropein



Doch wirken beide nur schwach, ersteres z. B. bedeutend schwächer als Homatropin.

1) Jowett und Hann, Proc. chem. Soc. **22**, 61 (1900) und Journ. of chem. Soc. **89**, 357 (1906). — Jowett and Pyman, Journ. chem. Soc. **91**, 92 (1907) und **95**, 1020 (1909).

Wird der Laktonring aufgespalten, so gehen die mydriatischen Eigenschaften verloren, was wohl hauptsächlich auf die Gegenwart der freien Karboxylgruppe zurückzuführen ist.<sup>1</sup>

Bemerkenswerterweise hat das Lakton des o-Karboxyphenylglyceryltropeins,  $C_6H_4 \begin{array}{c} \text{CO} \text{---} \text{O} \\ | \\ \text{CH(OH)} \cdot \text{CH} \cdot \text{CO} \cdot C_8H_{14}NO \end{array}$ , das außer dem Laktonring eine freie Hydroxylgruppe enthält, nur schwache mydriatische Eigenschaften. Bei der Aufspaltung des Ringes gehen sie ganz verloren.

Von besonderem Interesse ist, daß das Ringsystem des Säureanteils auch aus einem Pyridinkern bestehen kann. Auch solche Derivate haben die peripheren Wirkungen des Atropins.<sup>2</sup>

Die Atropinwirksamkeit bleibt erhalten, wenn das alkoholische Hydroxyl des Tropasäurerestes durch Halogen (Chlor oder Brom) ersetzt wird. Hinsichtlich der Dauer und Stärke der Beeinflussung zeigen sich zwischen beiden Halogenderivaten Unterschiede. Die Chlorverbindung kommt in ihrem mydriatischen Vermögen dem Atropin ziemlich gleich, die Bromverbindung steht hinter ihm zurück. Beiden wohnt eine stärkere Reizwirkung auf die Augenbindehaut als dem Atropin inne. Das chlorierte Produkt beeinflußt den Akkommodationsapparat nur wenig. Für Meerschweinchen hat es weit geringere Giftigkeit als Atropin.<sup>3</sup>

Die Ersetzbarkeit des alkoholischen Hydroxyls durch ein Halogen, speziell ein Chloratom, darf nicht als Beweis für die Entbehrlichkeit der Hydroxylgruppe für die Atropinwirkung angesehen werden. Es ist wohl anzunehmen, daß der pharmakologische Charakter nur deshalb gewahrt bleibt, weil eine Verseifung des Chlorids in den Geweben stattfindet und die Hydroxylgruppe restituiert wird.

Von besonderem Interesse in dieser Hinsicht ist, daß das am Säureanteil acetylierte Atropin, das Acetyltropyltropein (Acetyl-atropin) mydriatische Eigenschaften besitzt. Auch von der Acetylgruppe ist bekannt, daß sie in den Geweben abgesprengt wird. Eine analoge Alkylverbindung dürfte wirkungslos sein.

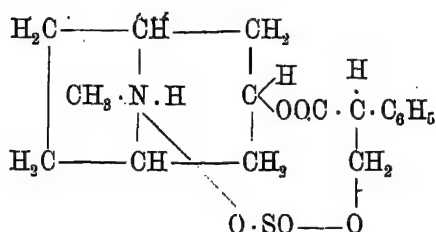
Wird das alkoholische Hydroxyl mit der schwer abspaltbaren Schwefelsäure verestert, worauf dann deren saurer Rest mit dem Stickstoff des Tropins nach folgendem Schema eine intramolekulare Salz- bildung eingeht,

1) C. R. Marshall, The pharmacological action of certain lactones and the corresponding hydroxyacids, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., Suppl.-Bd. (1908) 389.

2) Jowett and Pyman, l. c. S. 495, Anm. 1.

3) L. Lewin und H. Guillery, Die Wirkungen von Arzneimitteln und Giften auf das Auge, Berlin (1905), 204. — R. Wolfenstein und J. Rolle, Ber. d. deutsch. chem. Ges. 41, 733 (1908). — Wolfenstein und Mamlock, ebenda 42, 728 (1909).





so nimmt die Affinität zu den Endigungen der parasympathischen Nervenfasern bedeutend ab. Die Wirksamkeit des Schwefelsäureatropinesters gegenüber dem Herzvagus, dem Okulomotorius und den übrigen parasympathischen Fasern ist etwa 100 bis 1000 mal geringer als die der Ausgangsbasis.<sup>1</sup> Dieses Verhalten stimmt überein mit den weiter oben geschilderten Beobachtungen an den künstlichen Tropeinen und zeigt wieder aufs deutlichste die Bedeutung der freien Hydroxylgruppe des Tropasäuremoleküls für das Zustandekommen der parasympathischen Eigenschaften.

Im Gegensatz zu den peripheren Wirkungen bleibt die erregende Wirkung auf das Zentralnervensystem sowohl beim Kalt- wie beim Warmblüter erhalten, ja sie übertrifft sogar die des Atropins. Es werden stärkere Krämpfe ausgelöst, namentlich solche spinalen Ursprungs. Auch macht sich eine beträchtliche erregende Wirkung auf das Atmungszentrum geltend, die schon bei sehr kleinen Dosen zum Ausdruck kommt. Dieser gesteigerten zentralen Wirkung entsprechend ist die Toxizität des Schwefelsäureesters bedeutend größer als die des Atropins. Nur gegenüber dem Kaninchen ist die Giftigkeit geringer als die der Atropinbase.

Gleich der Atropinschwefelsäure läßt die ihr analog konstituierte Homatropinschwefelsäure eine stärkere Wirkung auf die peripheren Vagusenden vermissen. Sie besitzt keine mydriatischen Eigenschaften. Dafür hat sie gleich jener eine starke erregende Wirkung auf das Zentralnervensystem, insbesondere auf das Atemzentrum.<sup>1</sup> Sie ist darum toxischer als Homatropin.

Wie sich aus dem Dargelegten ergibt, haben verschiedene Ringtypen im Säureanteil der Tropeine den gleichen Effekt. Es läßt sich zurzeit noch nicht übersehen, was eigentlich das maßgebende Moment ist. Die Frage ist auch schon aufgeworfen worden, ob die Wirksamkeit der Tropeine nicht in Beziehung zur Gegenwart eines asymmetrischen Kohlenstoffatoms im Säureradikal stehe.<sup>2</sup> Dem gegenüber ist aber wohl zu bemerken, daß, wenn sie auch eine bedeutende Rolle spielt, sie das allein Ausschlaggebende doch kaum darstellen dürfte.

1) P. Trendelenburg, Pharmakologische Prüfung des Schwefelsäureesters des Atropins und Skopolamins, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 73, 118 (1913).

2) A. R. Oushny, On optical isomers, V. The tropeines, Journ. of Pharm. and exp. Therapeut. 15, 105 (1920).

Das am Stickstoff entmethylierte Noratropin ist nur  $\frac{1}{3}$  so wirksam als die Ursprungsbasis.<sup>1</sup>

Die Überführung des Atropins in Atropiniumsalze durch Anlagerung von Alkylhalogenid hebt die physiologischen Eigenschaften, insbesondere das mydriatische Vermögen nicht auf, doch ist die Wirkung schwächer und vergänglicher. Auch der Effekt auf das Zentralnervensystem ist geringer. Methylatropiniumbromid,  $C_{16}H_{20}O_3 = N \begin{smallmatrix} CH_3 \\ CH_2 \\ Br \end{smallmatrix}$ , besitzt alle Eigenschaften des Atropins, aber in viel schwächerem Grade.

Das Nitrat ist unter dem Namen Eumydrin als Mydriatikum in den Handel gebracht worden. Dosis: innerlich 0,001 bis 0,0025 g.

Wie Methylatropiniumbromid verhält sich das durch Anlagerung von Bromacetamid an Atropin entstandene Acetaminatropiniumbromid<sup>2</sup>,  $C_{16}H_{20}O_3 \cdot N \begin{smallmatrix} CH_3 \\ CH_2 \\ Br \end{smallmatrix} \cdot CO \cdot NH_2$ , während das Additionsprodukt

des Halogenacetonitrils, das Acetonitrilatropiniumbromid,  $C_{16}H_{20}O_3 = N \begin{smallmatrix} CH_3 \\ CH_2 \\ Br \end{smallmatrix} \cdot CN$ , die Atropinwirkungen vermissen läßt. Alle

diese Produkte besitzen das den Ammoniumbasen eigene Lähmungsvermögen auf die motorischen Nervenendigungen.

Atropiniumschwefelsäure verhält sich der Atropinschwefelsäure analog. An Toxizität übertrifft sie sie noch. Auch das Endlähmungsvermögen besitzt sie.

Wir haben gesehen, daß Atropin optisch inaktiv ist, nämlich den r-Tropasäure-i-tropinester darstellt. Die r-Tropasäure läßt sich in ihre beiden aktiven Komponenten, die d- und l-Tropasäure zerlegen. Durch Vereinigung derselben mit Tropin werden dann die d- und l-Ester dargestellt. Diese sind als d- und l-Hyoscyamin bekannt, wovon letzteres auch in der Natur, im Bilsenkraut und in verschiedenen anderen Pflanzen vorkommt. Atropin ist somit racemisches Hyoscyamin. Es ist mit beiden Hyoscyaminen isomer.

Die beiden optischen Komponenten weichen in ihren physiologischen Eigenschaften nicht unerheblich vom Atropin ab. Auch unter sich zeigen sie Unterschiede.

Auf das Zentralnervensystem von Säugetieren und auf das Herz und die motorischen Nervenendigungen von Fröschen wirken l- und d-

1) Fr. H. Carr und W. C. Reynold, Chem. Zentralbl. (1912) 2, 934.

2) A. Einhorn und M. Göttler, Ber. d. deutsch. chem. Ges. 42, 4853 (1909).

Hyoscyamin ebenso stark wie Atropin ein.<sup>1</sup> Dagegen bestehen unter den drei Isomeren erhebliche Unterschiede in bezug auf ihre Wirkung auf das Rückenmark des Frosches und die parasymphathischen Nervenendigungen der Säugetiere. Auf ersteres wirkt d-Hyoscyamin stärker erregend als Atropin und dieses stärker als l-Hyoscyamin. Auf letztere wirkt dagegen d-Hyoscyamin weit schwächer als Atropin, l-Hyoscyamin dagegen stärker. Dieses beeinflußt den Parasympathikus etwa doppelt so stark als Atropin und ca. 40 mal so stark als d-Hyoscyamin.<sup>2</sup> Atropin wirkt somit ca. 20 mal stärker als d-Hyoscyamin.

In bezug auf das mydriatische Vermögen soll das Intensitätsverhältnis zwischen l- und d-Hyoscyamin sogar wie 100:1 sein. Auf den Herzvagus wirkt dagegen Atropin nur ca. doppelt so stark als d-Hyoscyamin.

Hyoscyaminschwefelsäure, die der Atropinschwefelsäure analoge Verbindung, ist gleich dieser weit weniger wirksam als die Ursprungsbasis. Die Vaguswirkung ist ganz unbedeutend, ebenso die Pupillenwirkung, während die atemerregenden Eigenschaften erhalten sind. Gleich der Atropinschwefelsäure ist sie toxischer als die Ursprungsbasis.

Pseudohyoscyamin ist mit Atropin und Hyoscyamin isomer und setzt sich zusammen aus Tropasäure und einer mit Tropin isomeren Base (dem später zu schildernden  $\psi$ -Tropin), die nicht näher bekannt ist. Es wirkt mydriatisch, ist aber wenig giftig. Es ist linksdrehend.

Unter den optischen Isomeren des Homotropins ist die r-Form ca. 30 mal weniger wirksam als Atropin und d-Homatropin ungefähr halb so wirksam als l-Homatropin.

Die beiden Alkaloide Hyoscin und Skopolamin, welche sich in ihrer Elementarzusammensetzung von Atropin und Hyoscyamin bloß durch einen Mindergehalt zweier Wasserstoffatome und einen Mehrgehalt eines Sauerstoffatoms unterscheiden, stehen den beiden letzteren in ihrer Struktur nahe. Sie sind optisch isomer. Skopolamin ist i-Hyoscin während Hyoscin linksdrehend ist. Letzteres läßt sich in Skopolamin überführen.

Skopolamin liefert bei der Hydrolyse Tropasäure und Skopolin, ist also Tropasäureskopolinester. Das Skopolin,  $C_8H_{13}NO$ , zeigt in seiner Zusammensetzung große Ähnlichkeit mit dem Tropin,  $C_8H_{15}NO$ . Der wesentliche Unterschied besteht in dem Ersatz zweier Wasserstoffatome des Tropins durch ein Sauerstoffatom. Dasselbe ist nicht in Form von Wasser abspaltbar, sondern befindet sich wahrscheinlich in äther-

1) A. R. Cushny, Atropine and the hyosciamines, a study of the action of optical isomeres, Journ. of Physiol. 30, 176 (1904).

2) Laidlaw, s. M. Barowcliff and F. Tutin, Journ. chem. Soc. 95, 1966 (1909).

artiger Verbindung. Es ist anzunehmen, daß Skopolin dem Tropin ähnlich konstituiert ist und wie dieses einen Pyrrolidinring enthält.

Hyoscin ist ein Tropasäureoscinester. Da beide Teile, die Tropasäure und das Oscin, ein asymmetrisches Kohlenstoffatom enthalten, sind mehrere Isomere möglich.

Hyoscin und Skopolamin schließen sich in ihren peripheren Wirkungen dem Atropin eng an. Gleich ihm wirken sie lähmend auf die parasympathischen Nervenendigungen und heben die Tätigkeit der von denselben innervierten Organe (Pupillenverengerer, Akkommodationsapparat des Auges, Drüsen, Hemmungsvorrichtungen des Herzens, Dünndarmmuskulatur) auf.<sup>1</sup> Quantitativ übertreffen sie das Atropin, ihr mydriatisches Vermögen ist dem des Atropins um das Mehrfache überlegen. Auf das Zentralnervensystem wirken sie sowohl bei Kalt- wie bei Warmblütern, im Gegensatz zum Atropin, nach einem kurzen initialen Erregungsstadium, deprimierend ein. Sie lähmen die Großhirnfunktionen und bewirken Beunruhigung und später Benommenheit und Schlaf. Bei stärkerer Einwirkung lähmen sie die Reflexzentren des Rückenmarks und noch später das Vasomotoren- und Atemzentrum.<sup>2</sup> Sie stellen somit Hypnotica dar, doch sind sie es nicht im gleichen Sinne wie die aliphatischen Verbindungen, indem sie zunächst nicht die Zentren für die Auffassung der Sinnesindrücke lähmen, sondern in erster Linie die Erregbarkeit der motorischen Rindenherde herabsetzen.

Auch die excitomotorischen Ganglien des Herzens beeinflussen sie deprimierend.

l-Hyoscin ist gegenüber den Endigungen der sekretorischen Nervenfasern der Speicheldrüsen und den hemmenden Herznerven doppelt so wirksam als Skopolamin, während kein quantitativer Unterschied beide Basen auf das Zentralnervensystem des Menschen und der Säugetiere sowie auf die peripheren Endigungen der motorischen Nerven des Frosche besteht.<sup>3</sup> Daraus ist zu schließen, daß d-Hyoscin auf die sekretorische Nervenfasern und den Herzvagus praktisch unwirksam ist.

l-Tropyl-r-Oscin ist 15 bis 18mal so wirksam als d-Tropyl-r-oscin auf die Endigungen der sekretorischen Nervenfasern in den Speicheldrüsen und den Herzvagus.<sup>4</sup>

1) R. Kobert, Über die Wirkungen des salzsauren Hyoscins, Arch. f. exp. Pat. u. Pharm. 22, 396 (1887). — Ernst, Zur Frage über die Wirkung des bromwasserstoffsäuren Skopolamins, Inaug.-Diss., Dorpat (1893), 99. — H. de Stella, Etude pharmacodynamique de la Scopolamine et de l'Hyoscine, Arch. internat. de Pharmacodyn. et Thérap. 3, 381 (1897).

2) M. Kochmann, Beiträge zur Wirkung des Skopolaminum hydrobromicum Arch. internat. de Pharmac. et de Thérap. 12, 99 (1904).

3) Peebles and A. Cushny, Journ. of Physiol. 32, 501 (1905). — E. Schmid Apothek.-Ztg. 20, 669 (1905). — Derselbe, Arch. d. Pharm. 243, 559 (1906).

4) A. R. Cushny, Optical isomers VII, Hyoscines and hyosciamines, Journ. Pharm. and exp. Therap. 17, 41 (1921).

Die Symptomatologie der akuten Hyoscinvergiftung beim Menschen kommt der des Atropins ziemlich nahe. Sie besteht in Schwindel, Bewußtlosigkeit, Koma, klonischen Zuckungen der Extremitäten, Trismus, Mydriasis, Tachykardie, Trockenheit der Mundschleimhaut und anhaltender Stuhlverhaltung.<sup>1</sup>

Skopolamin wird in der Therapie als Beruhigungsmittel verwandt. Es leistet mitunter gute Dienste bei schweren Aufregungszuständen, in denen andere Mittel versagen. Beim Menschen reichen 0,0005 g zur Beruhigung aus. In neuerer Zeit wird es vielfach zusammen mit Morphin zur Hervorrufung von Narkose bei chirurgischen Eingriffen verwendet<sup>2</sup>, desgleichen als Unterstützungsmittel für die Inhalationsanästhetica. Auch in der geburtshilflichen Praxis wird es verwendet.

Die Kombination mit Morphin und Inhalationsanästhetica ist besonders angezeigt, weil es das durch diese bewirkte Excitationsstadium unterbricht, außerdem reizt es in geringen Dosen das Vasomotorenzentrum, eine bei der Narkose nicht unerwünschte Erscheinung.

Dosis des Skopolaminum hydrobromicum: 0,0005 g bis 0,00015 g subkutan. Der Effekt tritt 3 bis 5 Minuten nach der Injektion ein und hält gewöhnlich 6 bis 10 Stunden an.<sup>3</sup>

Skopolamin und Hyoscin kommen in verschiedenen Solanaceenarten als Nebenbasen vor, ersteres hauptsächlich in der *Scopolia japonica*.

Skopolaminschwefelsäure, die der Atropinschwefelsäure analog konstituiert ist, verhält sich pharmakodynamisch zum Skopolamin wie Atropinschwefelsäure zum Atropin. Die Wirkung auf die parasymphathischen Fasern ist nur sehr gering.<sup>4</sup>

Skopolin, der basische Bestandteil des Skopolamins, steht, wie wir gesehen haben, chemisch dem Tropin nahe. Diese Verwandtschaft kommt auch in seinen pharmakologischen Eigenschaften zum Ausdruck. Gleich ihm ist es gegenüber dem parasymphathischen Nervensystem wirkungslos. Selbst in Substanz in den Augenbindehautsack eingetragen erzeugt es keine Mydriasis. Wie Atropin beeinflusst es die Herztätigkeit und hebt beim Frosch den Muskarinherzstillstand auf, doch handelt es sich auch hier nicht um eine paralysierende Wirkung auf die Hemmungsapparate, sondern um eine excitierende auf die motorischen Ganglien. Der Vagus bleibt unbeeinflusst.

Die zentrallähmenden Eigenschaften des Skopolamins sind beim Skopolin nicht mehr zu finden, jedenfalls sind sie bedeutend abgeschwächt. Es kann bei Katzen und Kaninchen in Dosen bis zu 0,1 g auf das Körper-

---

1) Adler, Ein Fall von schwerer Hyoscinvergiftung, Berl. klin. Wochenschr. (1891) 258.

2) Schneiderlin, Eine neue Narkose, Ärtzl. Mitteilungen aus und für Baden (1900) Nr. 10. — B. Korff, Die Narkose des Herrn Dr. Schneiderlin, Münch. med. Wochenschr. (1901) 1169. — Derselbe, Morphin-Skopolamin-Narkose, ebenda (1902) 1133 u. 1408.

3) Bumke, Paraldehyd und Skopolamin (Hyoscin) als Schlaf- und Beruhigungsmittel für körperlich und geistig Kranke, Münch. med. Wochenschr. (1902) 1958.

4) P. Trendelenburg, l. c. s. S. 497, Anm. 1.

kilo subkutan beigebracht werden, ohne daß es namhafte Allgemeiner-scheinungen hervorruft. Beim Frosch sind Gaben bis zu 0,15 g auf 100 g Gewicht wirkungslos. Ob diese relative Wirkungslosigkeit mit seiner Schwerlöslichkeit in Wasser zusammenhängt, mag einstweilen noch dahingestellt bleiben.

Durch Verbindung des Skopolins mit Säureresten entstehen die Skopoleine. Diese stehen zum Skopolamin, wie die Tropheine zum Atropin. Von diesen Verbindungen sind bisher das Acetyl-, Benzoyl- und Cinnamylskopolein untersucht worden.<sup>1</sup> Ihre Ähnlichkeit mit den Tropheinen gibt sich pharmakodynamisch dadurch kund, daß sie auf den Parasympathikus gleich jenen wirkungslos sind. Sie vermögen auch bei Einbringung in Substanz in den Augenbindehautsack nicht Mydriasis herbeizuführen. Auch die Drüsensekretionen lassen sie unbeeinflußt, dagegen besitzt Cinnamylskopolein eine geringe Wirksamkeit gegenüber den Darmbewegungen, die aber mit der des Skopolamins resp. Atropins nicht identisch zu sein scheint. Gleich den künstlichen Tropheinen vermögen sie die Herztätigkeit zu steigern und den Muskarinstillstand des Froschherzens aufzuheben. Doch handelt es sich auch hier nicht um eine Wirkung auf die Vagusendigungen, sondern um eine erregende auf die excitomotorischen Ganglien. Die Aufhebung ist keine vollständige und gleicht weit mehr der Wirkung der den Herzmuskel beeinflussenden Substanzen, wie Physostigmin und Kampfer und die künstlichen Tropheine als der Skopolamin- resp. Atropinwirkung. Der Vagus bleibt unbeeinflußt.

Auf das Zentralnervensystem rufen die drei genannten Skopoleine beim Frosch in der Dosis von 0,15 g auf 100 g Körpergewicht Narkose hervor, die am ausgesprochensten nach Cinnamylskopolein, am schwächsten nach dem Acetylderivat ist, während das Benzoylskopolein in seiner Wirkungskraft zwischen beiden liegt. Nach Cinnamylskopolein macht sich bei geringeren Dosen, etwa 0,03 bis 0,05 g auf 100 g Körpergewicht, neben der Großhirnwirkung deutliche Steigerung der Reflex-tätigkeit bemerkbar, derart, daß z. B. schon durch leichte Erschütterung seiner Unterlage das Tier in einen tetanischen Krampfzustand gerät. Bei größeren Dosen herrscht, wie beim Skopolamin, das Depressionsstadium vor, doch auch dann besteht noch Neigung zu Tetanus. Diese Wirkung ist für das Benzoylskopolein viel schwächer. Beim Acetylskopolein wird sie vermißt.

Am Warmblüter rufen die drei Skopoleine in Dosen von 0,08 g auf das Körperkilo, subkutan beigebracht, keine manifesten Allgemein-erscheinungen hervor.

---

1) A. Schiller, Über die Wirkungen des Scopolins und einiger Scopoleine, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 38, 71 (1897),

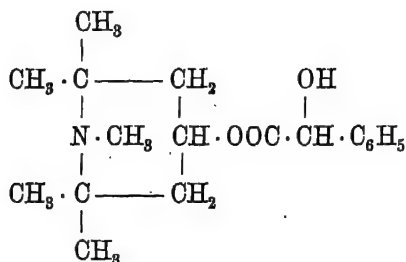
Das durch wasserentziehende Mittel aus Skopolamin entstehende Aposkopolamin, ein Atropasäureskopolein<sup>1</sup>, scheint physiologisch nicht geprüft worden zu sein.

Meteloidin ist eine Esterverbindung von Triglinsäure, einer



$\alpha$ -Methylakrylsäure,  $\text{CH}_2 = \text{C} \cdot \text{COOH}$ , und eines nicht näher bekannten Alkamins, des Teloidin,  $\text{C}_8\text{H}_{14}\text{NO}_3$ . Dieses unterscheidet sich vom Tropin durch einen Mehrgehalt von zwei Sauerstoffatomen. Pharmakologisch scheint es noch nicht untersucht zu sein.<sup>2</sup> Es kommt in Solanaceen vor, speziell in *Datura meteloides*.

Die meisten bisherigen Untersuchungen haben sich mit der Natur des sauren Paarlings der Tropeine befaßt. Die Frage inwiefern der Tropanring für das Zustandekommen der typischen Atropinwirkungen erforderlich ist, resp. wie weit er abgebaut werden kann, ohne daß der physiologische Charakter verloren geht, ist noch wenig berücksichtigt worden. Wir werden sehen, daß diese Seite der Frage beim Kokain weit eingehender studiert worden ist. Soviel ist bisher ermittelt, daß ähnlich wie beim Kokain die Sprengung des Pyrrolidinringes die Aufhebung der mydriatischen Wirkung nicht nach sich zieht. Der Mandelsäure-triacetonalkaminester (Amygdalyl-N-Methyltetramethyloxy-piperidin)



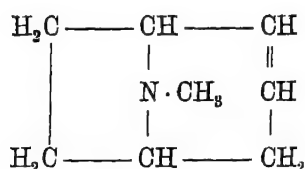
hat mydriatisches Vermögen.

Bis wohin der Abbau erfolgen kann, ohne daß die physiologische Wirksamkeit aufgehoben wird, ob auch der Piperidinring gesprengt werden kann, ob nicht ein aliphatischer Rest genügt, ist noch nicht geprüft.

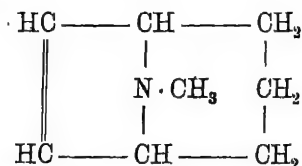
Von besonderem Interesse wäre zu erfahren, wie sich die dem Tropan analogen ungesättigten Verbindungen, das Tropen (Tropidin)

1) R. Willstätter und E. Hug, Zur Kenntnis des Skopolamins, Zeitschr. f. physiol. Chem. 79, 146 (1912).

2) Pyman und Reynolds, Journ. chem. Soc. 98, 2077.

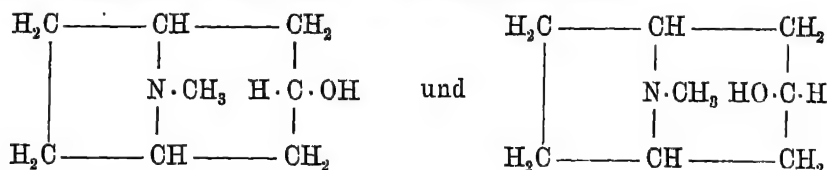


und das Isotropidin



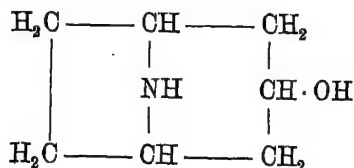
pharmakodynamisch verhalten. Das erstere hat eine Doppelbindung im hydrierten Pyridinkern, das letztere enthält an Stelle eines Pyrrolidin- einen Pyrrolinkern.

Mit dem Tropin stereoisomer ist das Pseudotropin ( $\psi$ -Tropin). Die beiden Verbindungen differieren durch die verschiedene räumliche Anordnung des Hydroxyls und des Wasserstoffs am 3-Kohlenstoffatom des Tropanringes, stellen also Cis-Transisomere dar:



Es ist nun von hohem Interesse, daß die Säureverbindungen des  $\psi$ -Tropins pharmakodynamisch sich von denen des Tropins unterscheiden. Die Säuren, welche in Verbindung mit Tropin diesem ein hohes mydriatisches Vermögen verleihen, wie Mandelsäure und Tropasäure, sind in Verbindung mit  $\psi$ -Tropin ineffektlos. Der Mandelsäureester und Tropasäureester des  $\psi$ -Tropins ( $\psi$ -Homatropin und Tropyl- $\psi$ -Tropein) — letzteres das vollkommene Analogon des Atropins — haben kein mydriatisches Vermögen. Freilich soll letztere Verbindung Herzwirkung haben.<sup>1</sup>

Das am Stickstoff entmethylierte Tropan, das Nortropin (Nortropanol, Tropigenin),



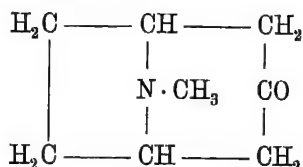
resp. seine Ester unterscheiden sich, so weit bisher untersucht, pharmakodynamisch nicht vom Tropin. Das gleiche gilt von dem im gleichen

1) O. Liebermann und Limpbach, Ber. d. deutsch. chem. Ges. 25, 927 (1892).

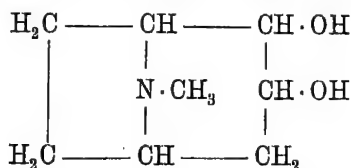


Verhältnis zum  $\psi$ -Tropin stehende  $\psi$ -Nortropin ( $\psi$ -Nortropanol,  $\psi$ -Tropigenin) resp. seinen Estern. Damit ist erwiesen, daß der N-Methylgruppe im Tropin resp.  $\psi$ -Tropin keine besondere physiologische Bedeutung zukommt.

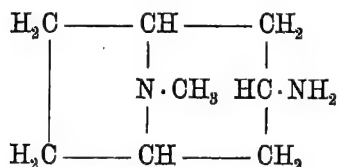
Nicht untersucht sind pharmakodynamisch das dem Tropin entsprechende Keton, das Tropanon,



das zweifach hydroxylierte Dihydroxytropidin (Tropandiol),



sowie das Tropyllamin (3-Aminotropan),



Von letzterem bestehen zwei cistransisomere Formen, das Tropyllamin und das  $\psi$ -Tropyllamin.

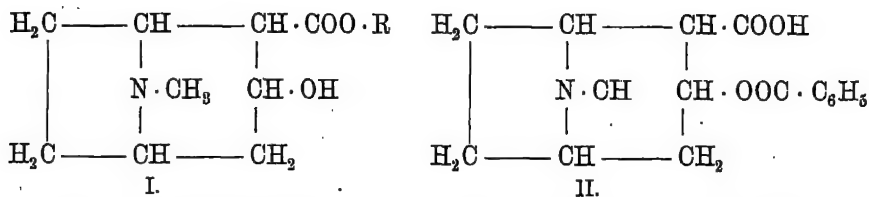
Wir haben gesehen, daß eine für Kokain charakteristische Eigenschaft das Anästhesievermögen darstellt und daß Atropin es auch in geringem Grade besitzt. Verschiedene künstliche Tropeine und zwar gerade solche, welche die typischen (parasymphathoparalytischen) Eigenschaften des Atropins nicht oder nur schwach besitzen, zeigen es in ganz ausgesprochener Weise. Hierzu gehören die schon besprochenen Tropeine der Salizylsäure, der Zimtsäure, der Atropasäure, besonders das der Benzoësäure. Dieses hat die stärkste Wirksamkeit. Es hat also gerade dasjenige Säureradikal den ausgeprägtesten Einfluß, das im Kokainmolekül enthalten ist. Schon hieraus läßt sich entnehmen, daß die Benzoësäure für das Anästhesievermögen einen maßgebenden Faktor darstellt, denn sie verleiht durch ihre Angliederung diese Eigenschaft sowohl dem Tropin-, wie dem Ekgoninmolekül. Aus dem Umstande, daß auch gerade diejenigen unter den übrigen Estern des Tropins analgesierende Eigenschaften haben, welche nicht mydriatisch wirken, er-

sehen wir des fernerer, daß die Natur des Säureradikals den Ausschlag dafür gibt, ob ein Tropin in seinen peripheren Wirkungen sich dem Kokain oder dem Atropin anreicht.

Ein noch höheres Schmerzstillungsvermögen als Kokain besitzt der Benzoësäureester des Pseudotropins (Benzoyl- $\psi$ -Tropin), eine in der Natur und zwar in den javanischen Kokablättern vorkommende Base. Er ist unter dem Namen Tropakokain in den Handel eingeführt worden und hat sich als Lokalanästhetikum bewährt. Es löst nicht oder nur in inkonstanter Weise Mydriasis aus und hat vor dem Kokain voraus, daß es nur ca. halb so starke allgemeine Giftwirkung besitzt wie dieses.<sup>1</sup> Dementsprechend ist die Dauer der Anästhesie kürzer. Ein weiterer Vorteil gegenüber dem Kokain besteht darin, daß es empfindliche Schleimhäute wie die Augenbindehaut nicht reizt. Tropakokain ist optisch inaktiv.

Interessanterweise hat das Mandelsäuretropin, das Homatropin, trotz seiner typischen Atropineigenschaften ein ausgesprochenes Anästhesievermögen, stärker also als Atropin, wohl aber schwächer als Benzoyltropin. Dem entspricht chemischerseits, daß die Mandelsäure,  $C_6H_5 \cdot CH(OH) \cdot COOH$ , der Benzoësäure näher steht als Tropasäure. Dementsprechend ist sein mydriatisches Vermögen geringer. Homatropin stellt somit sowohl pharmakodynamisch, wie chemisch ein Bindeglied zwischen Atropin und Kokain dar.

Ähnlich wie dem Tropin die physiologischen Eigenschaften des Atropins fehlen, ermangelt das Ekgonin, von dem nunmehr die Rede sein soll, der Eigenschaften des Kokains auf die sensiblen Nerven. Es wirkt nicht analgesierend. Es müssen also auch bei ihm Substitutionen vorgenommen werden, damit seine charakteristischen Wirkungen zum Vorschein kommen. Zum Unterschied von Atropin bedarf es der Angliederung zweier Radikale. Wird nur das Karboxyl verestert oder nur das Hydroxyl, so erhält man Produkte (Ekgoninalkylester [I], resp. Benzoylekgonin [II]),



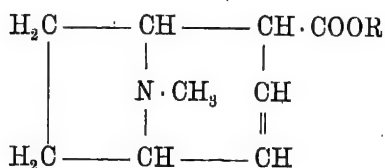
die keine anästhesierende Wirkung besitzen.<sup>2</sup> Auch sind diese Substanzen viel weniger toxisch als Kokain. Ihre Wirkung auf das Zentral-

1) A. Chedbourne, On the Value of a new coca base: Benzoyl-Pseudotropine (Tropacocaine) as a local Anæsthetic, Brit. med. Journ. (1892) II, 402.

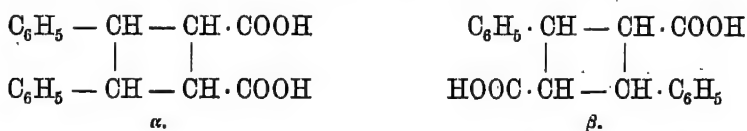
2) R. Stockmann, The physiological action of benzoylekgonine, The Pharmaceut. Journ. and Transact. 16, 897 (1886).

nervensystem ist auch eine etwas andere als die des letzteren, insofern sie mehr tonische als klonische Krämpfe verursachen. Ferner ist darauf aufmerksam gemacht worden, daß sie die für Kokain charakteristische Leberentartung bei Mäusen nicht erzeugen.

Für die Kokainwirkung kommt es nicht darauf an, daß die beiden Gruppen, das alkoholische Hydroxyl und das Karboxyl, einfach verschlossen sind. Anhydroekgoninester (Tropen-2-karbonsäure-ester),



das keine Hydroxylgruppe besitzt, sondern zwischen dem 3- und 4-Kohlenstoffatom eine Doppelbindung hat, ist ebenfalls wirkungslos.<sup>1</sup> Es müssen vielmehr zur Hervorrufung der Kokaineigenschaften bestimmte Gruppen vorhanden sein. Das gilt zunächst nicht für das Karboxyl. Hier braucht nur ein Alkyl heranzutreten; welches, ist gleichgültig. Ob Methyl, Äthyl, Propyl, Isopropyl, Isobutyl, die Wirkung bleibt die gleiche.<sup>2</sup> Höchstens zeigen sich geringe quantitative Unterschiede. So wirkt Äthylkokain stärker als Methylkokain. Beim Hydroxyl kommt es für den Endeffekt wesentlich darauf an, welcher Natur das eintretende Säureradikal ist. Den günstigsten Einfluß hat das Benzoyl. Alle anderen Radikale bedingen viel geringere anästhesierende Kraft, manche überhaupt keine. Die Reste der Essigsäure, Baldriansäure, Zimtsäure ( $\text{C}_6\text{H}_5 \cdot \text{CH} = \text{CH} \cdot \text{COOH}$ ), Isatropasäure, der  $\alpha$ - und  $\beta$ -Truxillsäure,



verleihen dem Ekgoninmethylester keine Wirksamkeit<sup>3</sup>, während der Phenylacetylekgoninmethylester und der Phthalylidikgonin-

1) A. Einhorn und F. Konek de Narwall, Über die Amide der Ekgonine, Ber. d. deutsch. chem. Ges. 26, 962 (1893).

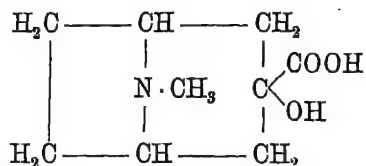
2) Falck, siehe W. Merck, Über die künstliche Darstellung von Kokain und seinen Homologen, Ber. d. deutsch. chem. Ges. 18, 2952 (1885). — Derselbe, Inaug.-Diss., Kiel (1886). — F. Novy, Some higher homologs of cocaine, Americ. chem. Journ. 10, 145 (1888). — E. Poulsson, Beiträge zur Kenntnis der pharmakologischen Gruppe des Kokains, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 27, 301 (1890).

3) Liebreich, siehe C. Liebermann, Über ein Nebenalkaloid des Kokains, das Isatropylkokain, Ber. d. deutsch. chem. Ges. 21, 2342 (1888). — Liebreich, Therap. Monatsh. (1888) II, 510, = P. Ehrlich, l. c. s. S. 491, Anm. 1.

dimethylester wiederum, wenn auch nur schwach, wirksam sind.<sup>1</sup> Alle diese Produkte, wovon das Isatropyl- und Cinnamylkokain in der Natur und zwar als Nebenbasen in den Blättern des Kokastrauches vorkommen, sind ebenso toxisch wie Kokain und erzeugen die für dasselbe charakteristische Leberdegeneration. Diese scheint somit eine allgemeine Eigenschaft der acydylierten Ekgoninester zu sein, im Gegensatz zur anästhesierenden, die nur gewissen Körpern der Kokainreihe eigen ist. Interessanterweise kommt der Mandelsäureekgoninmethylester in seinen physiologischen Eigenschaften dem Mandelsäuretropein nahe, er wirkt mydriatisch. Damit ist auch in dieser Gruppe der fördernde Einfluß dieses Radikals auf die Pupillenwirkung dargetan. Es wäre interessant zu erfahren, wie der Tropasäureester des Ekgonins wirkt. Nach all dem Mitgeteilten steht zu erwarten, daß er dem Atropin nahekammt.

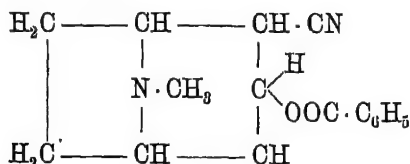
Die Verbindungen der Truxillsäuren (Diphenyltetramethyldikarbonsäuren, polymere Zimtsäuren) mit Ekgoninmethylester werden als starke Herzgifte bezeichnet. Es wäre interessant zu erfahren, welcher Natur diese Wirkung auf das Herz ist. Die Truxilline kommen in der Natur vor, sie sind Nebenalkaloide der Kokablätter.

Befinden sich die Karboxyl- und Hydroxylgruppe im Ekgoninmolekül am gleichen Kohlenstoffatom (am 3-Kohlenstoff des Tropolankerns) ( $\alpha$ -Ekgonin),



so hat die Veresterung keinen Einfluß, das Produkt bleibt wirkungslos. Die Benzoylmethylverbindung des  $\alpha$ -Ekgonins, das  $\alpha$ -Kokain, wirkt nicht schmerzstillend.<sup>2</sup> Doch werden wir später sehen, daß bei etwas anderem Bau des basischen Restes auch diese Gruppierung wirksam sein kann.

Benzoyl-ekgoninnitril,



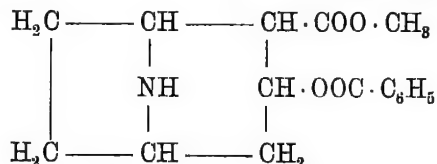
anästhesiert nur schwach und nur in großen Dosen<sup>3</sup>, gleicht aber im übrigen vollkommen dem Kokain, bloß daß alle seine Wirkungen viel schwächer sind.

1) A. Einhorn und O. Klein, Über die Einwirkung von Säurechloriden auf den salzsauren Ekgoninmethylester, Ber. d. deutsch. chem. Ges. 21, 2335 (1888).

2) R. Willstätter, Über ein Isomeres des Kokains, Ber. d. deutsch. chem. Ges. 29, 2216 (1896).

3) A. Einhorn und F. Konek de Narwall, l. c. s. S. 507, Anm. 1.

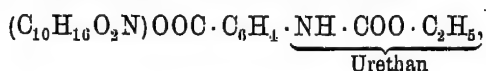
Die am Stickstoffatom des Ekgoninmoleküls haftende Methylgruppe ist für das Analgesievermögen an und für sich ohne Bedeutung. Sie kann durch andere Alkyle ersetzt werden. Auch beim Fehlen irgendeines Alkyls, also wenn der Stickstoff bloß ein Wasserstoffatom trägt, bleibt die Wirkung uneingeschränkt erhalten. Das dem Kokain im übrigen gleich gebaute, aber die N-Methylgruppe nicht besitzende Norkokain



wirkt ebenso stark anästhesierend wie jenes, zeigt aber infolge des Vorhandenseins einer Imidgruppe stärkere Giftwirkung. Es besitzt auch die charakteristische Leberwirkung.

Wird an das Stickstoffatom des Kokains ein Alkylhalogenid angelagert, wodurch es zu einer quaternären Ammoniumbase umgewandelt wird, so geht es seiner typischen Wirkung so gut wie vollständig verlustig.<sup>1</sup> Kokainiumhalogenid hat beinahe keine analgesierende Eigenschaften. Desgleichen ist seine Toxizität gegenüber dem Kokain bedeutend herabgesetzt und es bewirkt keine Leberdegeneration. Dafür zeigt es die physiologischen Eigenschaften der quaternären Ammoniumbasen (siehe diese). Dasselbe gilt für andere Additionsprodukte des Kokains, z. B. Bromacetonitril ( $\text{CH}_3 \cdot \text{CN} \cdot \text{Br}$ ).<sup>2</sup>

Substituierungen im Benzoylradikal haben je nach ihrer Art einen fördernden oder hemmenden Einfluß auf die Kokainwirkung.<sup>3</sup> Die Einführung von Chlor oder einer Nitrogruppe schwächt das Anästhesievermögen, hebt aber die Leberwirkung nicht auf. Die eines Aminoradikals in Metastellung bringt beide zum Schwinden. Durch Angliederung einer Benzolsulfogruppe an die Aminogruppe wird das Verhalten nicht verändert, die einer Acetyl- oder Benzoylgruppe hat wohl die Rückkehr der Leberwirkung, nicht aber des Anästhesievermögens zur Folge. Der Ersatz der Aminogruppe durch ein Harnstoffmolekül ist einflußlos. Dagegen zieht die Einführung eines veresterten Kohlensäurerestes in die Aminogruppe unter Bildung von Urethan nicht nur die Restituierung des Analgesievermögens, sondern sogar eine Verstärkung desselben nach sich. Kokainurethan



ist wirksamer als Kokain, auch seine Toxizität ist größer.

1) Ehrlich, l. c. S. 491, Anm. 1.

2) J. v. Braun, Ber. d. deutsch. chem. Ges. 41, 2122 (1908).

3) P. Ehrlich und A. Einhorn, Über die physiologische Wirkung der Verbindungen der Kokainreihe, Ber. d. deutsch. chem. Ges. 27, 1870 (1894).

Die Oxyverbindungen des Kokains (Oxykokaine) stehen in ihren Wirkungen zwischen den Nitro- und Aminokokainen. Sie anästhesieren kaum, sind sehr wenig toxisch und vermögen erst in größeren Gaben Leberveränderungen hervorzurufen.

Kokainazodimethylanilin und Kokainazo- $\alpha$ -Naphthylamin, beides Farbstoffe, besitzen das erstere kaum, das letztere nur schwaches Anästhesievermögen und bewirken keine Leberdegeneration.

Das besprochene, in den Kokablättern vorkommende Kokain ist linksdrehend. Das neben diesem in der gleichen Pflanze in geringerer Menge vorhandene d-Kokain analgisiert rascher und intensiver, wenn auch weniger anhaltend.<sup>1</sup> Auch das synthetisch gewonnene r-Kokain bewirkt ausgesprochene Anästhesie. Beide sind gleich der l-Modifikation toxisch. Ebenso kommen die Äthyl-, Propyl-, Isobutyl- und Amyl-ester des r-Ekgonins den analogen l-Verbindungen gleich.<sup>2</sup> Dasselbe gilt für die verschiedenen Säurederivate des r-Ekgonins.

Aus den bisherigen Darlegungen hat sich ergeben, daß das substituierende Säureradikal eine wesentliche Rolle bei dem Zustandekommen des Anästhesievermögens spielt, und daß unter den verschiedenen Acylen der Benzoylgruppe eine präponderierende Bedeutung zukommt. Diese geht so weit, daß sie für die eigentliche Kokainwirkung ausschlaggebend ist, denn der gleiche basische Komplex, das Tropin, hat, je nachdem er mit einem Benzoylrest oder dem einer Alkoholsäure von bestimmter Konstitution verkettet ist, Kokain- oder Atropinwirkung. Aus diesem Umstand läßt sich die Vorstellung ableiten, daß dem basischen Bestandteil die Nervenwirkung zukommt, während der Säurerest wegleitend für die Wirkung ist, d. h. die Selektion innerhalb des Nervensystems bedingt.

Aus dem Mitgeteilten ersehen wir auch, daß der dritte Komplex des Kokainmoleküls, die Karboxymethylgruppe, keine ausschlaggebende Rolle spielt, da die typische Wirkung auch bestehen bleibt, wenn sie fehlt (Benzoyltropein).

Mit der Erkenntnis der besonderen Bedeutung der Benzoylgruppe stimmt die Tatsache überein, daß ganz verschiedene Alkaloide durch Angliederung einer Benzoylgruppe analgetische Eigenschaften erhalten, z. B. Chinin, Cinchonin, Hydrokortanin, Morphin.<sup>3</sup>

Nachdem bis zu einem gewissen Grade aufgeklärt ist, welche Rolle den Substituenten zufällt, bzw. welche Substituenten erforderlich sind

---

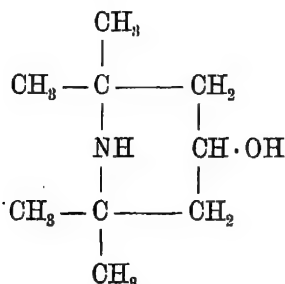
1) Poulsson, l. c. s. S. 507, Anm. 2.

2) Erlich, l. c. s. S. 491, Anm. 1.

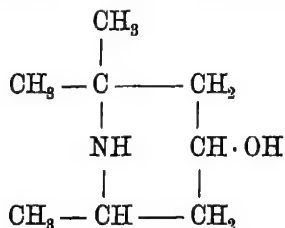
3) W. Filehne, Die lokalanästhesierende Wirkung von Benzoylderivaten, Berl. klin. Wochenschr. (1887) 107.

zur Hervorbringung der typischen Kokaineigenschaften, stellt sich nunmehr die Frage, welche Modifikationen am Ekgoninmolekül selbst vorgenommen werden können, ohne die Verbindung ihrer pharmakodynamischen Eigenschaften zu berauben. Bei der Prüfung dieser Frage ergeben sich überraschende und außerordentlich interessante Verhältnisse.

Dem Tropin strukturell nahe verwandt ist das aus der Kondensation dreier Moleküle Aceton und einem Molekül Ammoniak<sup>1</sup> hervorgehende Triacetonalkamin, ein  $\alpha$ - $\alpha'$ -Tetramethyl- $\gamma$ -oxypiperidin,

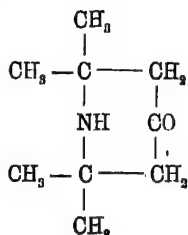


und das sich durch das Fehlen einer Methylgruppe davon unterscheidende Vinyldiacetonalkamin ( $\alpha$ - $\alpha'$ -Trimethyl- $\gamma$ -oxypiperidin)

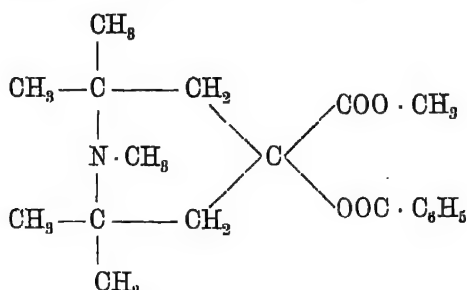


Durch Methylierung am Stickstoff läßt sich aus ersterem eine Verbindung gewinnen, die sich vom Tropin nur durch die Auflösung des Pyrrolidinringes und die Anlagerung je einer Methylgruppe an den beiden dem Stickstoff benachbarten Kohlenstoffatomen unterscheidet. Durch Anlagerung einer Karboxylgruppe am  $\gamma$ -Kohlenstoffatom, Esterifizierung derselben und Benzoylierung des am gleichen Kohlenstoffatom vorhandenen Hydroxyls entsteht das Homologon des  $\alpha$ -Kokains, der Benzoyl-N-

1) Unter Austritt von zwei Molekülen Wasser und nachträglicher Reduktion des entstandenen Triacetonamins



Methyltriacetonalkaminkarbonsäuremethylester (N-Methyl- $\alpha$ - $\alpha'$ -tetramethyl- $\gamma$ -benzoyloxypiperidin- $\gamma$ -karbonsäuremethylester).



Dieser zeigt nun ein ausgesprochenes, dem des Kokains in keiner Weise nachstehendes Anästhesierungsvermögen.<sup>1</sup> Damit ist erwiesen, daß der Pyrrolidinkern zur Hervorrufung der Kokainwirkung nicht notwendig ist. Als bemerkenswert muß bezeichnet werden, daß das die beiden Estergruppen am gleichen Kohlenstoffatom tragende  $\alpha$ -Kokain, wie wir gesehen haben, anästhetisch unwirksam ist, während diese Gruppierung beim Triacetonalkaminderivat nicht störend wirkt.

Der entsprechende Äthylester des N-Methyltriacetonalkaminderivates erwies sich als dem Methylester gleichwertig. Ebenso wirksam sind die Verbindungen, welche an Stickstoff an Stelle der Methyl- eine Äthyl-, n-Propyl- oder Allylgruppe tragen oder deren Stickstoff überhaupt nicht substituiert ist, entsprechend also den Norkokainen. Endlich sind auch wirksam die Verbindungen, die an Stelle der Benzoylgruppe einen Phenylacetyl- ( $\text{C}_6\text{H}_5 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CO}-$ ), Phenylkarbaminsäure- ( $\text{C}_6\text{H}_5 \cdot \text{NH} \cdot \text{CO}-$ ) oder Zimtsäure- ( $\text{C}_6\text{H}_5 \cdot \text{CH} = \text{CH} \cdot \text{CO}-$ )rest besitzen. Dagegen führt die Substitution mit einem Acetyl- oder Mandelsäurerest ( $\text{C}_6\text{H}_5 \cdot \text{CH}(\text{OH}) \cdot \text{CO}$ ) zu analgetisch unwirksamen Produkten.<sup>2</sup> Wohl aber hat letzteres, entsprechend dem weiter oben Dargelegten, mydriatische Eigenschaften.

Die meisten der eben erwähnten Acidylderivate erzeugen an der Applikationsstelle Reizerscheinungen, am wenigsten das Benzoylderivat.

Letzteres (also der Benzoyl-N-methyltriacetonalkaminkarbonsäuremethylester) ist unter dem Namen Eukain (Eukain A)<sup>2</sup> in den Handel gekommen. Es hat sich als brauchbares Ersatzmittel für Kokain erwiesen, wenngleich seine Anästhesierungskraft der des Kokains etwas nachsteht. Es ist weniger giftig als dieses, obschon nicht ganz ungiftig<sup>3</sup> und hat

1) G. Vinci, Über ein neues lokales Anästhetikum, das Eukain, Virchows Arch. 145, 78 (1896).

2) G. Vinci, Über die Wirkung des Eukains und einiger dem Eukain homologen Körper in Beziehung zu der chemischen Konstitution, Virchows Arch. 154, 549 (1898).

3) Wohlgemuth, Deutsche med. Zeitung (1898) 337.



vor ihm voraus, daß es die Pupille und den Akkommodationsapparat des Auges unbeeinflußt läßt. In großen Dosen erzeugt es ein Intoxikationsbild, das in allen Zügen dem des Kokains gleicht, doch sind zu dessen Hervorrufung größere Dosen als von diesem notwendig. Gleich dem Kokain ist die freie Base in Wasser schwer löslich, dagegen sind ihre Salze leicht löslich. Seine Nachteile gegenüber dem Kokain bestehen darin, daß die Injektion von Eukainlösungen ziemlich schmerzhaft ist und daß es vasodilatatorische Eigenschaften hat, die bei Operationen Veranlassung zu gesteigerten Blutverlusten sind.

Es soll bemerkt werden, daß Eukain sich gegenüber der glatten Muskulatur wie Kokain verhält. Erwiesen ist dies für die Harnblase, deren Muskelwand es gleich dem Kokain erregt.<sup>1</sup>

Bemerkenswerterweise hat auch die freie Benzoyltriacetonalkaminkarbonsäure lokalanästhesierende Wirkung. Es ist also hier im Gegensatz zum Ekgoninmolekül die Esterifizierung nicht erforderlich. Gleichfalls sollte man bei der freien Säure in Übereinstimmung mit den sonstigen Erfahrungen eine geringere Wirksamkeit erwarten, als bei den Verbindungen mit gedecktem Karboxyl.

Wie die Acidylderivate des Triacetonalkaminkarbonsäureesters verhalten sich jene des Triacetonalkamins. Es entspricht dieses Verhalten dem beim Ekgonin. Auch dort ist ja die Karboxyalkylgruppe zur Hervorrufung der typischen Wirkung nicht durchaus erforderlich. Benzoyltropin kommt dem Benzoylekgoninalkylester gleich. Die karboxylfreien Derivate des Triacetonalkamins haben gegenüber den karboxyltragenden den Vorteil, daß sie an ihrer Applikationsstelle geringere Reizerscheinungen hervorrufen als diese.

Besonders erwähnt sei, daß ähnlich dem Tropin das nicht acidylierte Triacetonalkamin frei von jeder Wirkung auf das Empfindungsvermögen ist. Auch hier spielt also die Acidylierung eine Hauptrolle.

Von großem Interesse ist, daß der Mandelsäureester des N-Methyltriacetonalkamins, wie bereits erwähnt, ausgesprochene mydriatische Wirkung hat.<sup>2</sup> Er verhält sich also wie der des Tropeins, das Homatropin. Dieser Umstand zeigt uns wiederum die Bedeutung dieses Säurerestes für das Zustandekommen des mydriatischen Effektes, außerdem auch, daß für denselben der Pyrrolidinring im basischen Bestandteil des Atropins nicht erforderlich ist. Es wäre interessant zu ermitteln, wie die übrigen parasymphatisch innervierten Gebilde, namentlich das Herz sich der Triacetonalkaminverbindung gegenüber verhalten.

---

1) J. A. Waddell, Action of Aल्पine, Eucaine, Holocaine, Novocaine and Stovaine on the bladder, Journ. of Pharm. and exp. Therap. 10, 243 (1918).

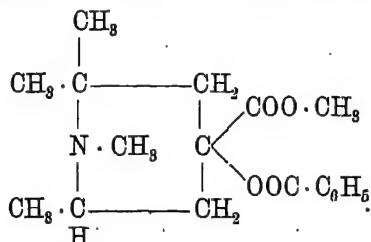
2) E. Fischer, Über das Triacetonalkamin, Ber. d. deutsch. chem. Ges. 16, 1604 (1883).

Ausdrücklich betont soll werden, daß das nicht veresterte N-Methyl-triacetonalkamin ganz wie Tropin frei von mydriatischer Wirkung ist.

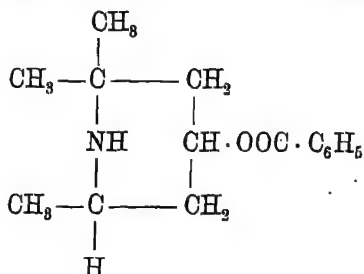
Es wäre interessant zu erfahren, wie sich der Atropasäureester verhält, ob er auch gleich dem Atropin den Parasymphathikus lähmt.

Allen Alkaminderivaten, denen die Karboxylgruppe fehlt (also den Acidyl-N-Methyltriacetonalkaminen, Acidyltriacetonalkaminen, dem Triacetonealkamin, selbst den Triacetonealkaminäthern), kommt im Gegensatz zu den die Karboxylalkylgruppe tragenden die Eigenschaft zu, die peripheren Endigungen der motorischen Nervenfasern zu lähmen (Endlähmungsvermögen, s. S. 387). Auch in bezug auf die allgemeine Giftigkeit zeigt sich zwischen beiden Gruppen ein Unterschied. Die Karbonsäureester sind giftiger als die karboxylfreien. Der Eintritt der negativierenden Gruppe erhöht also die Toxizität. Den gleichen Effekt beobachtet man auch beim Acidylieren des Triacetoneamins und des Triacetonealkamins. Acidyltriacetonamin-, bzw. Acidyltriacetonalkamin ist giftiger als das nicht acidylierte Produkt. Acetylleukain ist wirksamer als Eukain.

Die aus Vinylacetonealkamin dargestellten, den eben besprochenen Verbindungen homologen Körper kommen diesen im wesentlichen gleich. Der Benzoylvinyldiacetonealkamin-karbonsäuremethylester (N-Methyl- $\alpha$ - $\alpha'$ -trimethyl- $\gamma$ -benzoyloxy-piperidin- $\gamma$ -karbonsäuremethylester)



wirkt der entsprechenden vierfach methylierten Verbindung gleich. Dasselbe ist der Fall für die karboxymethylfreie, am Stickstoff nicht methylierte Verbindung, das Benzoylvinyldiacetonealkamin



Diese Base kommt, wie auch ihre anderen Acidyl-derivate in zwei stereoisomeren Formen vor, welche beide anästhesieren.

Die stabilere von beiden, das Benzoyl-trans-Vinyldiacetonealkamin, ist als salzsaures Salz unter der Bezeichnung Eukain B in den

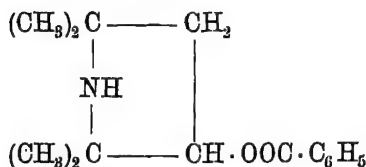
Arzneischatz aufgenommen worden. Es hat sich als brauchbares Kokain-surrogat erwiesen.<sup>1</sup> In seiner Konstitution entspricht Eukain B dem Benzoyltropin. Gleich dem Eukain A läßt es die Pupille und den Akkommodationsapparat des Auges unbeeinflusst. Auch bewirkt es keine Erweiterung der Lidspalte und kein Bläßwerden der Schleimhäute an seiner Applikationsstelle. Auf die Muskulatur der Harnblase wirkt es freilich gleich dem Kokain erregend<sup>2</sup>, jedoch schwächer als dieses. Es scheinen somit beide Präparate die sympathischen Nervenfasern unbeeinflusst zu lassen. Wie Eukain A übt Eukain B eine kurzdauernde, geringe örtliche Reizung aus, wenn auch in minderem Maße als jenes. Es ist noch weniger giftig als Eukain A. Die tödliche Dosis für das Kaninchen beträgt 0,4 bis 0,5 g auf das Körperkilo, die des Eukain A 0,15 bis 0,2 g (die des Kokains 0,1 bis 0,12 g). Gleich dem Eukain A besitzt Eukain B ausgesprochene antibakterielle Wirkung, die bei diesem noch größer ist, als bei jenem. Die freie Base ist in Wasser nicht löslich, wohl aber ihre Salze, wenn auch nur wenig, so daß mehr als 3 1/2 proz. Lösungen nicht hergestellt werden können. Die Allgemeinwirkung, die auf das Herz und das Zentralnervensystem sind denen des Eukains A gleich.

Wie Eukain A und seine nicht eine Karboxymethylgruppe tragenden Homologen hat Eukain B Nervenendlähmungsvermögen beim Frosch. Dasselbe gilt für Vinyldiacetonalkamin.

Vinyldiacetonalkamin als solches bewirkt ebensowenig Unempfindlichkeit wie Triacetonalkamin. Erst der Ersatz des Hydroxylwasserstoffes durch den Rest einer der erwähnten aromatischen Säuren verleiht ihm Anästhesievermögen. Auch hier aber, wie beim Triacetonalkamin, kommt diese Eigenschaft dem Mandelsäurerest nicht zu, dieser verleiht dem Produkt vielmehr mydriatische Wirkung.

Amygdalylvinyldiacetonalkamin ist unter der Marke Euphthalmin als Mydriatikum in den Handel gekommen.<sup>3</sup>

Hat sich aus der Wirksamkeit des Eukains ergeben, daß der Pyrrolidinring für das Anästhesievermögen nicht durchaus erforderlich ist, so ist nun auch im weiteren zu ersehen, daß auch der Piperidinring kein unumgehindertes Erfordernis ist. Benzoyl- $\beta$ -hydroxytetramethyldipyrrolidin,



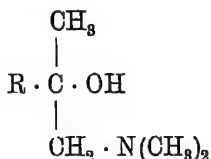
1) G. Vinci, Über das Eukain B, Virchows Arch. 149, 217 (1897).

2) J. A. Waddell, l. c. S. 513, Anm. 1.

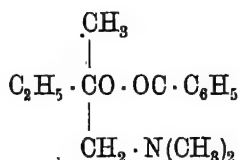
3) Winselmann, Klin. Monatsh. f. Augenheilk. (1898) Juni. — P. Schneider, Zeitschr. f. prakt. Ärzte (1898) 191.

wirkt kräftig anästhesierend. Es ist das Analogon des Eukain A, d. h. es enthält an Stelle des Piperidins den Pyrrolidinring.

Schließlich hat sich ergeben, daß im alkoholischen Teil ein Ringsystem überhaupt nicht notwendig ist. Auch aliphatische Aminoalkohole lähmen in Verbindung mit einem Benzoylrest die Endigungen der sensiblen Nerven. Tertiäre Aminoalkohole vom folgenden Typus



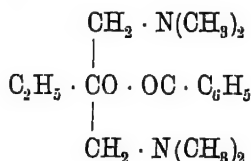
wobei R ein Alkyl bedeutet, also tertiäres Alkyldimethylamino-propanol, zeigen, wenn das Wasserstoffatom der Hydroxylgruppe durch einen Benzoessäurerest ersetzt ist, starkes Anästhesievermögen.<sup>1</sup> Als Alkyl kann eine Methyl-, Äthyl-, Propyl-, Isoamyl-, Phenyl- oder Benzylgruppe verwendet werden. Als praktisch am verwendbarsten unter diesen Verbindungen hat sich das Benzoyldimethylaminodimethyläthylkarbinol



erwiesen. Es ist als Stovain in den Arzneischatz aufgenommen worden.

Es ist ein gutes Lokalanästhetikum, in seinen Eigenschaften dem Kokain nachstehend. Doch hat es ihm gegenüber den Vorteil viel geringerer Giftigkeit. Es besitzt gleichfalls antithermische und bakterizide Eigenschaften. Es bewirkt keine Verengung der Blutgefäße wie Kokain, sondern sogar geringe Erweiterung.<sup>2</sup> Stovain ist in Wasser schlecht löslich, seine Salze reagieren in wässriger Lösung sauer. Demzufolge reizen sie die Gewebe am Orte ihrer Berührung.

Durch Einführung eines Dimethylaminorestes in die zweite Methylgruppe läßt sich letzterer Einfluß abschwächen. Die so entstandene Base, das Benzoyltetramethyldiaminoäthylkarbinol



1) E. Fourneau, Sur quelques aminoalcools à fonction alcoolique tertiaire, Compt. rend. de l'Acad. des sciences 138, 766 (1904).

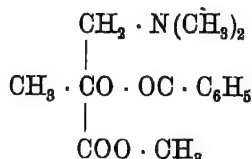
2) M. J. Smith and R. A. Hatcher, A contribution to the pharmacology of Stovaine, Journ. of Pharm. and exp. Therap. 9. 231 (1917).

bildet Salze, deren wässrige Lösungen neutral reagieren. Im übrigen kommt seine Wirkung (auch auf die glatte Muskulatur) der des Stovains gleich. Das primäre salzsaure Salz dieser Base ist unter der Marke Alypin<sup>1</sup> in den Handel gekommen.

Es ist ein gutes Anästhetikum und ist viel weniger giftig als Kokain. Seine wässrigen Lösungen lassen sich durch kurzes Aufkochen unzersetzt sterilisieren. Wie Kokain bewirkt es keine Verengerung der peripheren Gefäße, sondern eine geringe Erweiterung.

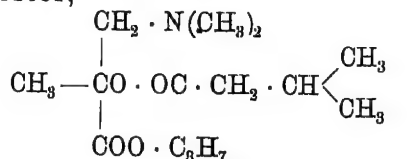
Vom theoretischen Standpunkt ist nicht uninteressant, daß die Intoxikationserscheinungen bei Anwendung größerer Dosen von Alypin (im Tierversuch) die gleichen sind, wie beim Kokain, trotzdem der basische Anteil kein Ringsystem darstellt. Die Dosis minima letalis für Hund und Katze ist als 0,06 bis 0,07 g auf das Körperkilo ermittelt worden.

Der dem Stovain analog gebaute, aber an Stelle der Äthyl- eine veresterte Karboxylgruppe enthaltende, von der  $\beta$ -Amino- $\alpha$ -oxyisobuttersäure sich ableitende  $\beta$ -Dimethylamino- $\alpha$ -benzoyloxyisobuttersäuremethylester<sup>2</sup>



stellt ein vereinfachtes Eukain, oder, wie sein Entdecker Fourneau meint, ein auf seine einfachsten Elemente reduziertes Kokainmolekül dar. Es wirkt stark anästhesierend. Praktisch ist es aber nicht verwendbar, weil die Anhäufung saurer Gruppen den basischen Charakter völlig vernichtet, ja es zu einem sauren Körper macht. Es ist weniger toxisch als Stovain.

Von besonderem Interesse ist, daß die diesem Körper entsprechende Verbindung, welche kein Benzoyl, wohl aber an dessen Stelle einen Isovalerylradikal enthält, der  $\beta$ -Dimethylamino- $\alpha$ -isovaleryloxyisobuttersäurepropylester,

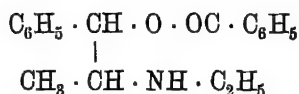


kein Lokalanästhetikum mehr, wohl aber ein gutes Schlaf- und Beruhigungsmittel darstellt.<sup>2</sup> Hieraus ist wiederum die Bedeutung der Benzoylgruppe für das Zustandekommen des Anästhesievermögen zu entnehmen.

1) E. Impens, Über Lokalanästhesie, Deutsch. med. Wochenschr. (1905) 1154.

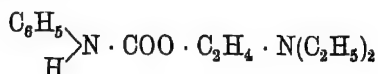
2) E. Fourneau, Sur les acides oxyaminés. Dérivés aminés de l'acide oxyisobutyrique et de ses éthers, Journ. de Pharm. et de Chim., Sér. 6, 27, 513 (1908).

Das vom Mydriatin und Ephedrin (siehe S. 357 u. 358) sich ableitende Benzoyläthylaminomethylphenyläthylkarbinol,



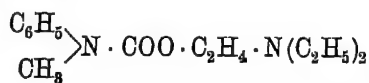
das im Handel unter der Marke Allokain S kursiert<sup>1</sup>, anästhesiert stärker als Novokain, schwächer dagegen als Kokain. Es wirkt zuerst blutgefäßerweiternd, später verengernd und reizt etwas lokal.

Lokalanästhesierende Eigenschaften haben auch Karbaminsäurederivate<sup>2</sup>, so der Phenylkarbaminsäurediäthylaminoäthanolester



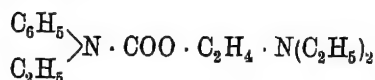
Sein Lokalanästhesievermögen ist sehr ausgesprochen. Außerdem wirkt er gefäßerweiternd.

Das entsprechende N-Methylderivat, der Methylphenylkarbaminsäurediäthylaminoäthanolester

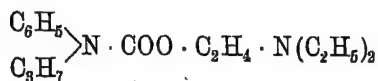


wirkt etwas schwächer. Es ist auch weniger giftig.

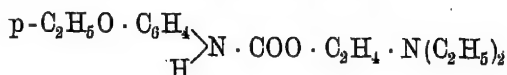
Noch schwächer anästhesiert das Äthylderivat, der Äthylphenylkarbaminsäurediäthylaminoäthanolester



bei wesentlich größerer Giftigkeit. Und noch schwächer das Propylderivat, der Propylphenylkarbaminsäurediäthylaminoäthanolester



Durch Angliederung einer Äthoxygruppe in Parastellung an die Phenylgruppe wird die Wirksamkeit abgeschwächt. p-Äthoxyphenylkarbaminsäurediäthylaminoäthanolester

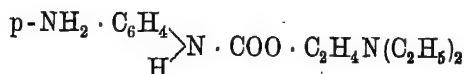


wirkt schwächer als das nichtäthoxylierte Produkt, bei gleicher allgemeiner Giftigkeit.

1) S. Kubota, l. c. s. S. 353, Anm. 1.

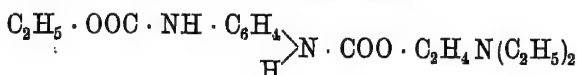
2) K. Fromherz, l. c. s. S. 290, Anm. 2.

Wird die Äthoxygruppe durch eine Aminogruppe ersetzt, so nimmt die Wirksamkeit zu. p-Aminophenylkarbaminsäurediäthylaminoäthanolester



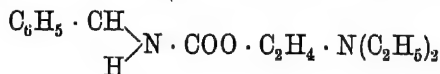
hat starkes Lokalanästhesievermögen, ist aber ziemlich giftig.

Noch mehr nimmt die Wirksamkeit zu bei Einführung einer Karboxäthylgruppe in den Aminorest. Karboxäthyl-p-aminophenylkarbaminsäurediäthylaminoäthanolester



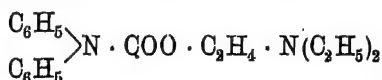
wirkt sehr gut anästhesierend, übertrifft z. B. das Novokain und ist auch weniger giftig als das vorerwähnte Produkt.

Benzylkarbaminsäurediäthylaminoäthanolester



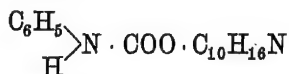
wirkt gut anästhetisch.

Durch Einführung zweier aromatischer Reste in den Karbaminsäureradikal wird das Anästhesievermögen erhöht. Diphenylkarbaminsäurediäthylaminoäthanolester



hat stärkeres Anästhesievermögen als die entsprechende Äthylphenylverbindung. Auch die Einfügung des Stickstoffs in ein Ringsystem hat den gleichen Effekt. Der Tetrahydrochinolin-N-karbaminsäurediäthylaminoäthanolester,  $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{N} \cdot \text{COO} \cdot \text{C}_2\text{H}_4\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$ , wirkt dem vorerwähnten gleich. Diese beiden Körper sind als rein aromatisch substituierte Säuren den gemischten oder rein aliphatischen überlegen.

Endlich ist anzuführen, daß die Angliederung des Phenylkarbaminsäureradikals an einen Ekgoninmethylester diesem gleich dem Benzoesäurerest ausgesprochenes Anästhesievermögen verleiht. Phenylkarbaminsäureekgoninmethylester



eine dem Kokain analoge Verbindung mit einem Phenylkarbaminsäurerest an Stelle des Benzoylrestes kommt in seinem Anästhesievermögen dem Kokain gleich, ist aber giftiger als letzteres.

Ein Teil der angeführten Verbindungen ist schon bei der Besprechung der Karbaminsäure erwähnt worden, und daselbst ist von ihren narkotischen Eigenschaften die Rede gewesen,

Eine weitere Vereinfachung in der Reihe kokainähnlich wirkender Körper ergibt sich aus der Erkenntnis, daß das Stickstoffatom nicht dem alkoholischen Teil des Esters, resp. nicht einem besonderen Ringsystem anzugehören braucht, sondern sich mit dem Hydroxyl im Benzoessäureradikal selbst befinden kann. Es wirken alle aromatischen Amino-oxyester lokalanästhesierend, wenngleich in unterschiedlichem Grade.<sup>1</sup>

So die Aminooxybenzoessäureester,  $C_6H_5 \begin{matrix} \text{NH}_2 \\ \text{OH} \\ \text{COO} \cdot \text{CH}_3 \end{matrix}$ , Aminokresotinsäureester,  $C_6H_2 \begin{matrix} \text{CH}_3 \\ \text{NH}_2 \\ \text{OH} \\ \text{COO} \cdot \text{CH}_3 \end{matrix}$ , Aminooxytoluylsäureester,

$C_6H_3 \begin{matrix} \text{CH}_2 \cdot \text{OH} \\ \text{NH}_2 \\ \text{COO} \cdot \text{CH}_3 \end{matrix}$ , Aminodioxybenzoessäureester (Aminoprotokatechusäureester),  $C_6H_2 \begin{matrix} \text{OH} \\ \text{OH} \\ \text{NH}_2 \\ \text{COO} \cdot \text{CH}_3 \end{matrix}$ , Methyaminodioxybenzoessäureester,  $C_6H_2 \begin{matrix} \text{OH} \\ \text{OH} \\ \text{NH} \cdot \text{CH}_3 \\ \text{COO} \cdot \text{CH}_3 \end{matrix}$ , Aminonaphtholkarbonsäureester,  $C_{10}H_5 \begin{matrix} \text{OH} \\ \text{NH}_2 \\ \text{COO} \cdot \text{CH}_3 \end{matrix}$ , ebenso die am Sauerstoff alkylierten Ester vom Typus

der Aminoanissäureester,  $C_6H_3 \begin{matrix} \text{O} \cdot \text{CH}_3 \\ \text{NH}_2 \\ \text{COO} \cdot \text{CH}_3 \end{matrix}$ , Aminovanillinsäureester,  $C_6H_2 \begin{matrix} \text{OH} \\ \text{O} \cdot \text{CH}_3 \\ \text{NH}_2 \\ \text{COO} \cdot \text{CH}_3 \end{matrix}$ , sowie solche mit einem heterozyklischen System,

wie die Oxychinolinkarbonsäureester,  $C_9H_5 \text{N} \begin{matrix} \text{OH} \\ \text{COO} \cdot \text{CH}_3 \end{matrix}$ .

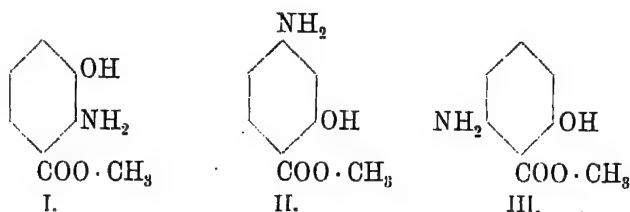
Mit Ausnahme der Aminooxybenzoessäureester ist keine dieser Substanzen praktisch verwendbar, teils weil ihre Wirksamkeit zu schwach ist, teils wegen ihnen anhaftenden lokalen Reiz- und Ätzwirkungen auf die Gewebe oder sonstigen Nebenwirkungen.

Unter den verschiedenen isomeren Aminooxybenzoessäureestern setzt der o-Amino-m-oxybenzoessäuremethylester (I) die Empfindlichkeit nur eben merklich herab. Der p-Aminosalicylsäuremethylester (II) wirkt stärker, reizt aber nicht unerheblich, und noch stärker reizend

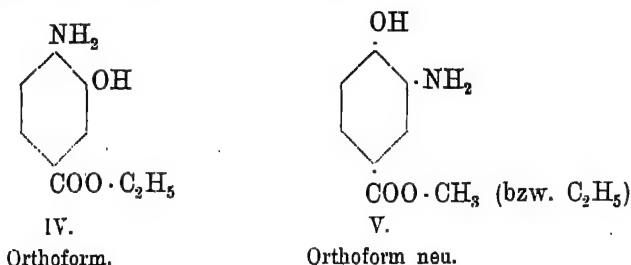
1) A. Einhorn und R. Heinz, Ein Lokalanästhetikum für Wundschmerz, Brandwunden, Geschwüre usw., Münch. med. Wochenschr. (1897) 931.



und wiederum etwas weniger stark anästhesierend wirkt der o-Amino-salicylsäuremethylester (III).



Der m-Amino-p-oxybenzoesäuremethylester (IV) und der p-Amino-m-oxybenzoesäuremethylester (V) sind völlig reizlos und anästhesieren beide vollkommen. Ein geringer Unterschied zwischen beiden besteht nur darin, daß letzterer noch rascher und anhaltender unempfindlich macht als ersterer. Beide sind als Lokalanästhetika in den Arzneischatz aufgenommen worden. Der p-Amino-m-oxybenzoesäuremethylester unter der Marke Orthoform, der m-Amino-p-oxybenzoesäureäthylester als Orthoform neu.



Orthoform<sup>1</sup> ist nur wenig wasserlöslich, wohl aber ist sein salzsaures Salz leicht löslich. Die Lösung reagiert sauer und ist wegen der Empfindlichkeit der Gewebe gegen Säuren für Subkutaninjektionen nicht zu gebrauchen. Wegen der Schwerlöslichkeit in Wasser eignet es sich nur dort zum Gebrauch, wo die Nervenendigungen freiliegen, z. B. bei Wundflächen, Geschwüren und Brandwunden. Da es außerdem antiseptisch und sekretionbeschränkend wirkt, stellt es ein ausgezeichnetes Wundheilmittel dar. Es ist sogar in großen Dosen sehr wenig giftig. Es kann in Substanz auf die Wundflächen aufgestreut werden. Beim Hund ruft 1,0 g auf das Körperkilo bei peroraler Verabreichung Vergiftungserscheinungen hervor.

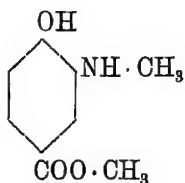
Die gleichen Eigenschaften verbunden mit den gleichen Nachteilen, wie Schwerlöslichkeit der freien Base in Wasser und Acidität ihrer Salze, hat das Orthoform neu.

Durch N-Alkylierung des Orthoforms ist man nicht zu wirksameren Produkten gelangt.<sup>2</sup>

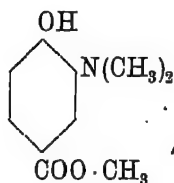
1) A. Einhorn und E. Heinz, l. c. s. S. 520, Anm. 1. — Siehe auch F. Klaufner, Münch. med. Wochenschr. (1898), 1338. — L. Guinard et H. Soulier, Contributions à l'étude pharmacologique de l'orthoforme, Arch. internat. de Pharmacodyn. et de Therap. 6, 1 (1899).

2) C. Pototzky, Über einige Versuche zur Auffindung neuer Lokalanästhetika, Arch. internat. de Pharmacodyn. et de Therap. 12, 129 (1904).

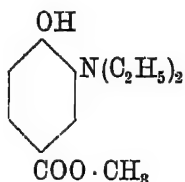
p-Oxy-m-methylaminobenzoessäuremethylester (ein methyliertes Orthoform neu)



p-Oxy-m-dimethylaminobenzoessäuremethylester (dimethyliertes Orthoform neu)



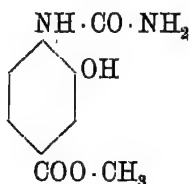
und p-Oxy-m-diäthylaminobenzoessäuremethylester (diäthyliertes Orthoform neu)



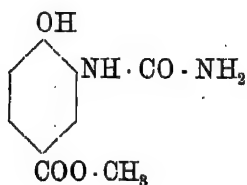
anästhesieren nicht stärker als Orthoform und wirken lokal stark irritierend.

Durch Überführung der Aminogruppe in eine Harnstoffgruppe wird die anästhesierende Kraft herabgesetzt.

Der p-Ureido-m-oxybenzoessäuremethylester (das Ureid des Orthoforms)

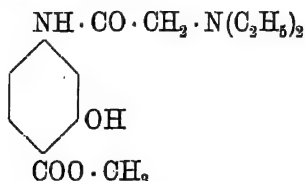


und der m-Ureido-p-oxybenzoessäuremethylester (das Ureid des Orthoforms neu)



anästhesieren nicht.

Durch Einführung eines basischen Komplexes in die Aminogruppe lassen sich dagegen Verbindungen gewinnen, die zwar noch stark lokal reizen, die aber vermöge ihres basischen Charakters mit Mineralsäuren Salze bilden, die zur Subkutaninjektion verwendbar sind.<sup>1</sup> Am geeignetsten erwies sich der Glykokollradikal. und zwar der zweifach alkylierte. Der Diäthylglykokoll-p-amino-o-oxybenzoesäuremethylester,

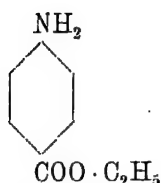


ist als salzsaures Salz unter der Bezeichnung Nirvanin in den Handel gekommen.

Es ist ein gutes Lokalanästhetikum, das sich auch zu subkutanen Injektionen eignet. Seine Wirkung hält sehr lange an. Auf unversehrte Schleimhäute aufgetragen entbehrt es der Tiefenwirkung, nur die oberflächlichen Gewebsschichten werden anästhesiert. Auf bloßliegende Nervenenden (Wunden und Geschwüre) wirkt es dagegen gut. Die Augenbindehaut reizt es. Es ist nicht ganz so wenig giftig wie Orthoform, doch weit weniger als Kokain (ca. 10 mal weniger). 0,5 g werden ohne Schaden injiziert. Bei empfindlichen Personen hat es eine elektive Wirkung auf den Sympathikus und verursacht Beschleunigung der Herzstätigkeit, ungleichmäßige Pupillendilatation und Tränen- und Speichelfluß. Gleich dem Orthoform wirkt es kräftig antiseptisch. Schon in 1proz. Lösung hebt es Bakterienwachstum, Gärung und Fäulnis auf.

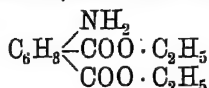
Alle diese Verbindungen besitzen neben der Amino- auch eine Hydroxylgruppe. Als weitere Vereinfachung hat sich nun ergeben, daß auch einfache Aminosäureester der aromatischen Reihe und solche, welche, wie der Phenylaminoessigsäuremethylester,  $\text{C}_6\text{H}_5 \cdot \text{CH} \begin{array}{l} \text{NH}_2 \\ \text{COO} \cdot \text{CH}_3 \end{array}$ , die  $\text{NH}_2$ -Gruppe in der Seitenkette tragen, lokalanästhesieren, desgleichen solche, welche den Stickstoff nicht in Form einer Aminogruppe, sondern im Ringsystem der Säure enthalten, wie der p-Chinolinkarbonsäureester,  $\text{C}_9\text{H}_7\text{N} \cdot \text{COOR}$ . Diese Substanzen eignen sich jedoch wegen ihrer giftigen Eigenschaften alle nicht zum praktischen Gebrauch, wenngleich sie stärker anästhesieren als jene. Die Aminobenzoesäureester stellen Blutgifte dar. Der p-Aminobenzoesäuremethyl- und -äthylester verursacht in größeren Dosen schwere morphologische Veränderungen der roten Blutkörperchen, ähnlich denen, die für Phenylhydrazin und Phenylhydroxylamin charakteristisch sind. Nichtsdestoweniger ist der p-Aminobenzoesäureäthylester

1) A. Einhorn und R. Heinz, Fortsetzung der Orthoformarbeiten, Münch. med. Wochenschr. (1898) 1553. — A. Luxenburger, Über das neue Lokalanästhetikum „Nirvanin“, ebenda (1899) 9.

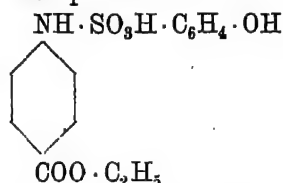


unter der Marke Anästhesin als schmerzstillendes Mittel in den Handel gekommen.<sup>1</sup> Die freie Base ist in Wasser sehr schwer löslich, daher zur subkutanen Injektion ungeeignet, geeignet dagegen, wie Orthoform, zur Behandlung offener Wundflächen.<sup>2</sup> Das salzsaure Salz ist leicht löslich, reizt aber die Gewebe.

Wie Anästhesin wirkt der analoge Körper aus der zwei Karboxylgruppen enthaltenden Phthalsäure, der Aminophthalsäurediäthylester



Durch Vereinigung der Aminogruppe mit p-Phenolsulfosäure ist das p-phenolsulfosaure Salz des p-Aminobenzoesäureäthylesters.



dargestellt worden und unter dem Namen Subkutin<sup>3</sup> zur Verwendung gelangt.

Es wirkt dem Anästhesin gleich, hat ihm aber als Sulfosäurederivat leichtere Wasserlöslichkeit voraus und kann darum, wie der Name schon andeutet, zu Subkutaninjektionen verwendet werden. Es löst keine Reizerscheinungen in den Geweben aus.<sup>4</sup> In Wasser ist es nur wenig löslich. Die Lösung ist kochbeständig und hat antibakterielle Wirkung. Das Produkt ist in kleinen Dosen nicht giftig. Beim Kaninchen treten erst von Dosen von 1,5 g auf das Körperkilo an vorübergehende Intoxikationserscheinungen (krampfartige Streckung der Hinterbeine) auf. Hunde ertragen ebenfalls 1 g pro Kilo ohne Reaktion. Die Fernwirkung in der Umgebung der subkutanen Injektionsstelle ist nicht so intensiv wie beim Kokain. Gleich letzterem hebt es auch das Leitungsvermögen in den Nervenstämmen auf.

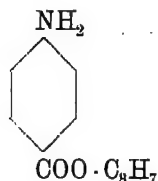
Stärker als der p-Aminobenzoesäureäthylester wirkt der Propylester

1) Ritsert, Pharmaz. Ztg. 47, 356 (1902). — Vgl. auch C. v. Noorden, Über para-Amidobenzoesäureester als lokales Anästhetikum, Berl. klin. Wochenschr. (1902) Nr. 17.

2) G. Spieß, Anästhesin, ein neues Lokalanästhetikum, vom Gesichtspunkt der Heilwirkung der Anästhetika, Münch. med. Wochenschr. (1902) 1611.

3) Ritsert, Pharmaz. Ztg. 48, 405 (1903).

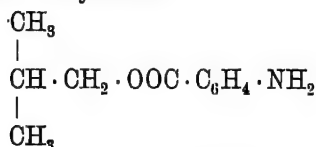
4) Becker. Über eine neue Verbindung des Anästhesins (Dr. Ritsert) zur subkutanen Injektion „Subkutin“ (Dr. Ritsert), Münch. med. Wochenschr. (1903) 857.



Er ist als Propäsin<sup>1</sup> in den Handel gekommen. Er ist reizlos und in relativ kleinen Dosen ungiftig und kann infolgedessen auch innerlich zur Beseitigung von Schmerzen in der Schleimhaut des Mundes und des Rachens genommen werden. Gaben bis zu 2 g werden ohne Nachteil vertragen.

Propäsin ist in Wasser wenig löslich und wird in Salbenform bei Wunden und an entzündlichen Stellen, auch innerlich in Pastillen als lokales Anästhetikum verwendet.

Weniger stark wirkt der p-Aminobenzoesäureisopropylester und der Butylester, während der Isobutyl- und Amylester wiederum wirksamer sind. Letzterer hat allerdings wieder Reizwirkung. Der p-Aminobenzoesäureisobutylester



ist unter der Marke Zykloform im Handel.

Er stellt ein brauchbares Lokalanästhetikum mit prompter Wirkung, leicht vaso-konstriktorischem und antiseptischem Effekt dar. Zur Wundbehandlung in 5 bis 10proz. Salbe oder als Streupulver. In Wasser wenig löslich.

Bei den Estern der noch höheren Alkohole nimmt die lokale Reizwirkung zu und das Anästhesievermögen ab. Ähnliche Verhältnisse finden sich in der Reihe der Aminooxybenzoesäureester.

Die Aminobenzoesäureester der aromatischen Alkohole, Menthol, Guajakol, Thymol, wirken nur schwach. Dies ist um so auffallender, als diese Verbindungen schon an und für sich leichtes Anästhesievermögen haben.

Aminozimtsäuremethylester,  $\text{C}_6\text{H}_4 \begin{smallmatrix} \text{NH}_2 \\ \text{CH} = \text{CH} \cdot \text{COO} \cdot \text{CH}_3 \end{smallmatrix}$ , wirkt nur langsam.

Wir haben bisher gesehen, daß die Anästhesiewirkung in letzter Instanz sich als eine Funktion eines stickstoffhaltigen Benzoesäureradikals erwiesen hat. Nun ergibt sich bei weiterer Prüfung der beteiligten Faktoren die Tatsache, daß auch die Aminogruppe für die Aufhebung des Schmerzgefühls nicht unerlässlich ist. Hydroxylierte Benzoesäureester, z. B. Salicylmethylester (Gaultheriaöl), oder Ester von Säuren mit ver-

1) M. Stürmer und R. Lüders, Propäsin, ein neues, sehr starkes Lokalanästhetikum, Deutsch. med. Wochenschr. (1908) 2310.

geschlossenem Hydroxyl, wie Anissäureester,  $\text{C}_6\text{H}_4 \begin{matrix} \text{O} \cdot \text{CH}_3 \\ \text{COO} \cdot \text{CH}_3 \end{matrix} \begin{matrix} (1) \\ (4) \end{matrix}$ , oder Vanillinsäureester,  $\text{C}_6\text{H}_3 \begin{matrix} \text{OH} \\ \text{O} \cdot \text{CH}_3 \\ \text{COO} \cdot \text{CH}_3 \end{matrix} \begin{matrix} (1) \\ (3) \\ (4) \end{matrix}$ , erzeugen auch Anästhesie.

Schließlich ist zu erwähnen, daß auch der einfache Benzoesäuremethylester,  $\text{C}_6\text{H}_5 \cdot \text{COO} \cdot \text{CH}_3$ , anästhesierende Eigenschaften hat, freilich, wie beiläufig erwähnt, in praktisch nicht verwendbarem Grade.

Wir ersehen aus diesen Darlegungen, daß die Fähigkeit, schmerzlindernd zu wirken, im Prinzip eine Esterfunktion ist, resp. eine Funktion des einfachsten aromatischen Esters, des Benzoesäureesters. Durch geeignete Substitutionen, vor allem durch Angliederung von Amino- und Oxygruppen, läßt sich diese Fähigkeit verstärken.

Auf Grund dieser Ergebnisse begreifen wir nunmehr die besondere Bedeutung, welche, wie wir weiter oben gesehen haben, dem Benzoesäureradikal für das Zustandekommen der anästhesierenden Wirkung zufällt.

Es ist zu bemerken, daß von allen den zuletzt besprochenen, den Stickstoff im Benzolring tragenden Substanzen keine das Kokain zu verdrängen vermocht hat. Abgesehen von den erwähnten, unerwünschten und nachteiligen Nebenwirkungen haben sie alle gegenüber jenen, den Stickstoff im alkoholischen Teil besitzenden Verbindungen den Nachteil, daß ihre Wirkung in nur ungenügender Weise in die Tiefe der Gewebe eindringt.

Durch Verbindung eines alkylierten Aminoalkohols mit einem amidierten Säureradikal lassen sich die den beiden großen Gruppen von Verbindungen zugrunde liegenden Prinzipien vereinigen. Es resultieren daraus Ester mit zwei Aminogruppen. Unter diesen Verbindungen hat sich eine als Lokalanästhetikum sehr gut bewährt, der p-Aminobenzoesäurediäthylaminoäthylester,  $(\text{C}_2\text{H}_5)_2 \cdot \text{N} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{O} \cdot \text{OC} \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{NH}_2$ , das Diäthylaminoderivat des Anästhesins.<sup>1</sup>

Das Produkt ist als Novokain in die Praxis eingeführt worden. Es entbehrt gleich dem Kokain einer Reizwirkung auf die Gewebe und übt im Gegensatz zu ihm keine peripheren Gefäßwirkungen aus. Auf die übrige glatte Muskulatur wirkt es dem Kokain gleich.<sup>2</sup> Seine Toxizität ist unvergleichlich geringer als die des Kokains. Dosen von 0,25 g sind beim Menschen ohne Nebenwirkungen. Dem Kokain hat es voraus, daß seine Lösungen haltbar und durch Kochen sterilisierbar sind, indem keine Verseifung eintritt. Dosen von 0,25 g auf das Körperkilo sind

1) H. Braun, Über einige neue örtliche Anästhetica (Stovain, Aypin, Novokain), Dtsch. med. Wochenschr. (1905) 1667. — R. A. Hatcher und C. Eggleston, A contribution to the pharmacology of novocain, Journ. of Pharm. and exp. Therap. 8, 385 (1916).

2) Waddel, l. c. s. S. 513, Anm. 1.

beim Hund noch nicht tödlich. Sein einziger Nachteil gegenüber dem Kokain ist die kürzere Dauer seiner Wirkung, eine Eigenschaft, die es mit dem sonst auch gut bewährten Tropakokain teilt. Novokain ist zurzeit nebst dem Kokain das meist angewandte Lokalanästhetikum.

Das dem Novokain entsprechende Di-n-butylderivat, der p-Aminobenzoessäuredi-n-butylaminoäthylester,  $(C_4H_9)_2N \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot O \cdot OC \cdot C_6H_4 \cdot NH_2$ , ist anästhetisch etwas wirksamer als Novokain.<sup>1</sup> Er wirkt stark lokal irritierend und ist toxischer als Novokain. Der entsprechende Propylester, der p-Aminobenzoessäuredi-n-butylaminopropylester,  $(C_4H_9)_2N \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot O \cdot OC \cdot C_6H_4 \cdot NH_2$ , ist noch wirksamer, auch etwas toxischer, doch nicht lokal irritierend. Das Diphenylkarbaminyl-γ-di-n-butylaminopropanol,  $(C_4H_9)_2N \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot O \cdot CO \cdot N(C_6H_5)_2$ , ist anästhetisch deutlich weniger wirksam, wohl aber ebenso toxisch und weit stärker lokal irritierend.

Aus der Gesamtheit dieser Darlegungen ergibt sich, daß die Benzoylgruppe, verbunden mit einem basischen Bestandteil, sei es im sauren Radikal selbst oder in einem damit verankerten alkoholischen Rest, eine besondere Rolle für das Zustandekommen der Analgesie- bzw. Anästhesiewirkung spielt. Das Produkt mit der vollkommensten Wirkung stellt jedoch das Kokain dar. Ihm reihen sich als dessen beste Ersatzmittel das Tropakokain, Eukain und Novokain an.

Die Eigenschaft lokal zu anästhesieren kommt nicht allein den Produkten der besprochenen chemischen Gruppen zu. Zahlreiche andere Verbindungen, darunter solche von ganz anderem chemischen Bau, besitzen sie.

In erster Linie ist zu nennen das in seiner chemischen Struktur noch nicht aufgeklärte, jedenfalls aber von Benzoylgruppen freie Alkaloid der Yohimbeherinde, das Yohimbin<sup>2</sup>, zu nennen. Es hat ähnlich dem Kokain die Eigenschaft, nicht nur auf die Endapparate der sensiblen Nerven, sondern auch auf die Nervenstämmen zu wirken, d. h. deren Erregbarkeit und Leitungsvermögen herabzusetzen. Entgegen dem Kokain, aber ähnlich wie manche künstliche Anästhetica, wirkt es blutgefäßerweiternd.<sup>3</sup>

Gleich dem Yohimbin wirken noch andere natürliche Alkaloide anästhesierend: so Ibogain, Quebrachin, das Alkaloid des Quebracho, Strychnin.

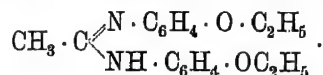
---

1) M. L. Bonar und T. Sollmann, The effects of some new local anesthetics, Journ. of Pharm. and exp. Therap. 18, 467 (1922).

2) Arnold und Behrens, Chem. Ztg. 25, 1083 (1901). — C. Magnani, l. c. s. S. 491, Ann. 5. — A. Loewy und Fr. Müller; Zur Kenntnis der anästhesierenden Wirkung des Yohimbins (Spiegel), Münch. med. Wochenschr. (1903) 633.

3) Die dem Yohimbin zugeschriebene aphrodisiatische Wirkung soll nur kurz erwähnt werden. Mit welcher chemischen Atomgruppierung sie in Zusammenhang steht, ist nicht bekannt.

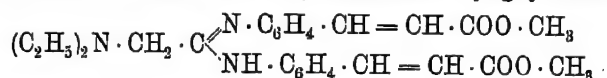
Auch Anilide besitzen schwache Anästhesiewirkung: Förmänilid, Antifebrin, Phenacetin. Hierauf beruht ihre Wirkung als Antineuralgica. Stärker wird die Wirkung bei Anlagerung eines zweiten basischen Komplexes an die Aminogruppe, wie sie die Amidine aufweisen. Beim Acet- und Benzamidin (s. S. 287) ist sie zwar nur gering. Ausgesprochen ist sie bei dem durch Vereinigung von Phenacetin und Paraphenetidin entstandenen p-Diäthoxydiphenyläthenylamidin



Auch auf die glatte Muskulatur (Harnblase) hat es die gleiche Wirkung wie Kokain, wenn auch schwächer.<sup>1</sup>

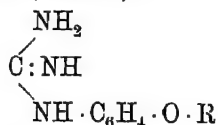
Das Produkt ist unter der Marke Holokain<sup>2</sup> in den Handel gekommen. Es wirkt rasch und intensiv, ist aber sehr giftig. Bereits 0,01 g pro Kilo rufen beim Kaninchen und Hund schwere Krämpfe hervor. 0,2 g pro Kilo wirken tödlich.<sup>3</sup> Subkutan ist es darum in der menschlichen Therapie nicht verwendbar. Im übrigen wirkt es auch lokal reizend. Auf die Pupille und den Akkommodationsapparat des Auges ist es ohne Einfluß.

Di-m-aminozimtsäuremethylesterdiäthylglykokolyamidin



wirkt noch stärker, ist aber auch giftiger.<sup>3</sup>

Analgesierende und anästhesierende Eigenschaften sind auch bei Alkyloxyphenylguanidin (Akoin)<sup>4</sup>



nachgewiesen worden. Unter Verbindungen dieser Art sind Triphenetyl-, resp. Diphenetylanisyl-, Trianisyl-, Diphenetyltolyl-, Diphenetylanisylguanidin untersucht worden. Sie wirken jedoch leicht ätzend und können nicht in größeren Konzentrationen angewendet werden.

Als weitere anästhesierende Verbindungen sind zu nennen Koffein, Äthoxykoffein, Eugenolacetamid, einige aromatische Nitroverbindungen, o-Nitrophenyl-β-acetylmilchsäureester, p-Benzoyloxy-m-nitrobenzoesäureester, Pikrinsäure, ebenso Benzoylchinolyl-β-milchsäureester, desgleichen noch einfachere Verbindungen, wie

1) Waddell, l. c. s. S. 513, Anm. 1.

2) E. Täuber, Neuere Arzneimittel. Holocain, Therap. Monatsh. 11, 216 (1897).

3) Pototzky, l. c. s. S. 521, Anm. 2.

4) Trollidenier, Über die anästhetischen Eigenschaften von Alkyloxyphenylguanidinen (Akoinen), Therap. Monatsh. 13, 36 (1899).



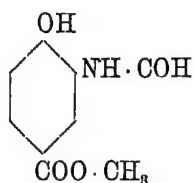
$\alpha$ -Aminopyridin. Auch Methylenblau hat schmerzlindernde Eigenschaften.<sup>1</sup> Alle diese Substanzen sind stickstoffhaltig. Auch stickstofffreie teilen diese Eigenschaften: Phenole (Phenol, Guajakol, Thymol, Menthol, Eugenol), p-Chlorphenol, Salicylsäuremethylester (Gaultheriaöl), Phenoläther mit wenigstens einem freien Hydroxyl, Vanillin, Heliotropin, Trimethyläthylen usw. Ferner Glukoside der Digitalisgruppe. Für letztere ist eine gefäßerweiternde und schwach verengernde Wirkung auf die Pupille nachgewiesen.<sup>2</sup>

Wie man sieht, handelt es sich um eine Eigenschaft, die den verschiedenartigsten organischen Verbindungen zukommt. Doch steht die Wirkungskraft der letzterwähnten Verbindungen weit hinter der der typischen Anästhetica zurück. Die Erkenntnis hat nur theoretisches Interesse.

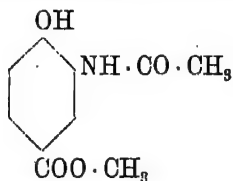
Bei der Besprechung der amidierten Benzoesäurederivate haben wir uns beinahe ausschließlich auf die Anführung der (anästhetisch) wirksamen Produkte beschränkt und die unwirksamen übergangen, da es uns ja im wesentlichen darauf ankam, den Abbau des Kokainmoleküls zu verfolgen und festzustellen, welche Atomgruppierungen in ihm wirksam sind. Es sollen nun einige Substitutionen, vorwiegend in der Gruppe des Orthoforms, erwähnt werden, die zu nur wenig oder gar nicht lokal anästhesierenden Produkten führen.

Die Einführung eines Säurerestes in die Aminogruppe setzt, wie das auch sonst allgemein bei der N-Angliederung der Fall ist, die Wirksamkeit herab bzw. hebt sie praktisch ganz auf.

Der p-Oxy-m-formylaminobenzoessäuremethylester (formyliertes Orthoform neu)



und der p-Oxy-m-acetylaminobenzoessäuremethylester



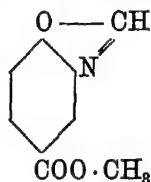
sind in den geprüften Mengen nur mäßig wirksam.

1) P. Ehrlich und A. Leppmann, Über schmerzstillende Wirkung des Methylenblau, Deutsch. med. Wochenschr. (1890) Nr. 23.

2) Korizi, Inaug.-Diss., Petersburg (1900).

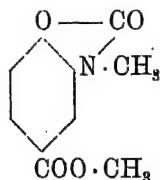
Die Verkettung des Hydroxylsauerstoffs mit der Aminogruppe des Orthoforms setzt die Wirksamkeit gleichfalls herab.

Methenyl-p-oxy-m-aminobenzoessäuremethylester



ist nur mäßig wirksam. Das gleiche ist der Fall, wenn die Verbindung durch eine Karbonylgruppe bewerkstelligt wird.

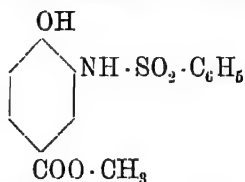
Der Karbonyl-p-oxy-m-methylaminobenzoessäuremethylester



ist nur wenig wirksam.

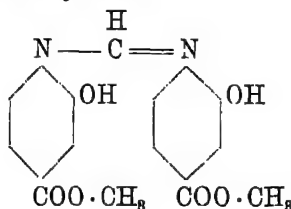
Die Wirksamkeit wird aufgehoben durch Angliederung einer Phenylsulfosäure an die Aminogruppe.<sup>1</sup>

p-Oxy-m-phenylsulfosäureaminobenzoessäuremethylester



hat sich in den geprüften Mengen als unwirksam erwiesen.

Der durch Verkuppelung zweier Moleküle Orthoform am Stickstoff mittels einer Methenylgruppe entstandene m-m-Dioxy-p-p-methenyldiaminobenzoessäuremethylester

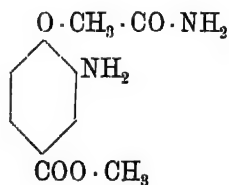


ist völlig unwirksam.

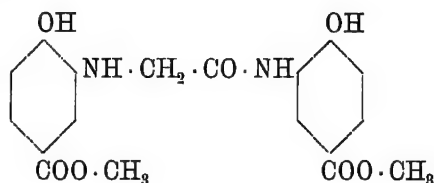
Durch Angliederung eines Acetamidrestes an den Hydroxylsauerstoff des „Orthoform neu“ wird die Wirksamkeit herabgesetzt.

1) Pototzky, l. c. s. S. 521, Anm. 2.

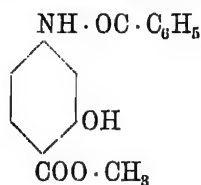
o-Aminophenoxylessigsäureamid-p-karbonsäuremethylester



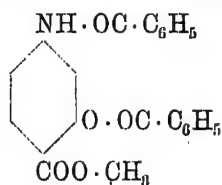
ist unwirksam. Desgleichen der durch Verkuppelung dieser Verbindung mit einem Molekül „Orthoform neu“ entstehende Körper, der o-Oxy-p-karbonsäuremethylesteranlidoacetylanilido-o-oxy-m-karbonsäuremethylester



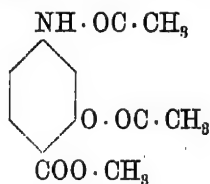
In der Reihe der Amino-o-Oxybenzoesäure (Aminosalicylsäure) haben sich der N-Benzoyl-p-aminosalicylsäuremethylester



der Dibenzoyl-p-aminosalicylsäuremethylester



und der Diacetyl-p-aminosalicylsäuremethylester



in den geprüften Dosen als unwirksam erwiesen.<sup>1</sup>

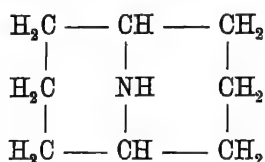
1) Pototzky, l. c. s. S. 521, Anm. 2.

Ebenso sind als unwirksam befunden worden Benzoylharnstoff,  $\text{NH}_2 \cdot \text{CO} \cdot \text{NH} \cdot \text{CO} \cdot \text{C}_6\text{H}_5$ , Benzoyl-p-toluolsulfosäureamid,  $\text{C}_6\text{H}_4 \begin{smallmatrix} \text{CH}_3 \\ \text{SO}_2 \end{smallmatrix} \cdot \text{NH} \cdot \text{CO} \cdot \text{C}_6\text{H}_5$ , und Diäthylglykokoly-p-toluolsulfosäureamid,  $\text{C}_6\text{H}_4 \begin{smallmatrix} \text{CH}_3 \\ \text{SO}_2 \end{smallmatrix} \cdot \text{NH} \cdot \text{OC} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$ .

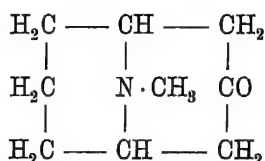
## 2. Granatanlderivate

(Zykllooktane)

Das nächste Kernhomologe des Tropans ist das Granatanin, ein Kondensationsprodukt zweier Piperidinringe, denen das Stickstoff- und die beiden benachbarten Kohlenstoffatome gemein sind. Die Peripherie des Systems stellt somit einen achthgliederigen Ring dar:



Von ihm leiten sich die Alkaloide der Granatwurzelrinde ab, von denen das Pseudopelletierin (N-Methylgranatanin)



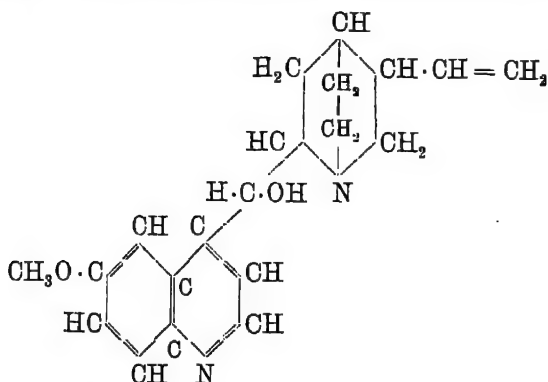
ein Keton darstellt. Dieses ist somit das vollkommene Analogon des Tropanons, des Ketons des Tropins.

Ihm reihen sich nahe Verwandte, in ihrer chemischen Konstitution aber noch nicht völlig aufgeklärte, gleichfalls in der Granatwurzelrinde vorkommende Substanzen (Pelletierin, Isopelletierin, Methylpelletierin, Isomethylpelletierin) an. Die Granatwurzelrinde steht als wurmtreibendes Mittel in Gebrauch. Dem chemisch identifizierten Pseudopelletierin scheint diese Eigenschaft nicht zuzukommen, sondern bloß dem Pelletierin und Isopelletierin. Es hängt also von einer relativ geringen Änderung im Molekül ab, daß der Granataninring diese selektive Wirkung erlangt. Alle Granatbaumalkaloide sind ihrer chemischen Konstitution entsprechend ziemlich starke Nervengifte.

Es wäre interessant, zu erfahren, wie sich die dem Pseudopelletierin entsprechende Alkoholverbindung, das N-Methylgranatolin, in Verbindung mit Tropasäure oder Benzoessäure pharmakodynamisch verhält, insbesondere ob die Produkte Atropin- bzw. Kokaineigenschaften besitzen.

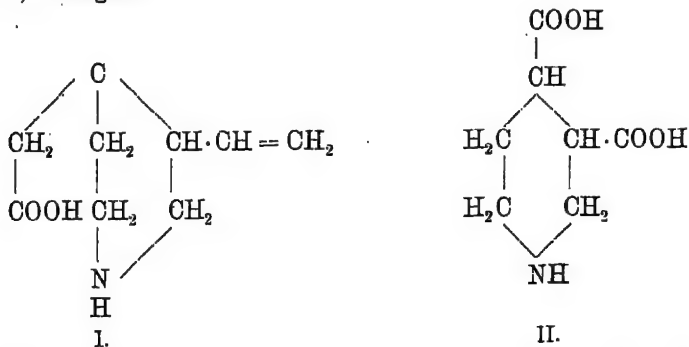
## 3. Chinolinderivate

Der Prototypus dieser Gruppe stellt das Chinin dar, das hauptsächlichste Alkaloid der Rinde des Chinabaumes. Seine Konstitution wird nach unserer heutigen Vorstellung durch folgendes Formelbild veranschaulicht:



Es besteht sonach aus einem Chinolinring und einem als Chinikludin bezeichneten Anteil. Letzteres stellt einen Piperidinring dar, dessen  $\gamma$ -Kohlenstoffatom mit dem Stickstoff durch eine Äthylenbrücke verbunden ist, bzw. es läßt sich als aus zwei kondensierten Piperidinringen auffassen, denen der Stickstoff und drei Kohlenstoffatome gemeinsam sind.

Das Chinikludin wird auch als Loipon- oder Merochinenteil bezeichnet, weil es bei der Oxydation in Merochinen (I) und Loiponsäure (II) übergeht:



Beide Ringsysteme, der Chinolin- und der Chinikludinring, sind durch eine Karbinolgruppe verbunden, die zum Stickstoff des Chinolinrestes in  $\gamma$ -, zu jenem des Chinikludins in  $\alpha$ -Stellung steht und die dem ganzen Molekül den Charakter eines sekundären Alkohols verleiht. In Parastellung haftet dem Chinolinrest eine Methoxygruppe an, in  $\beta$ -Stellung dem Chinikludin eine Vinylgruppe. Chinin ist somit ein p-Methoxy- $\gamma$ -chinolyl- $\beta$ -vinyl-2-chinikludylkarbinol und stellt eine tertiäre Base dar.

Physiodynamisch zeichnet sich das Chinin dadurch aus, daß es schon in kleinen Dosen die allgemeine Zelltätigkeit beeinflußt. In kleinsten erhöht es sie, in etwas größeren setzt es sie herab. Es stellt ein allgemeines Protoplasmagift dar. Das gibt sich z. B. darin kund, daß einzellige Lebewesen, wie Infusorien, in 0,5 bis 1%igen Lösungen ihre Bewegungen sofort einstellen und in 3 bis 4 Minuten absterben. Auch die weißen Blutkörperchen der Säugetiere sistieren bei dieser Konzentration ihre amöboiden Bewegungen. Gegenüber Bakterien, Fäulnis- und Gärungserreger ist es weniger wirksam. Es sind stärkere Konzentrationen zu ihrer Abtötung notwendig.

Die abtötende Wirkung auf einzellige Lebewesen besitzt Chinin auch innerhalb des Organismus. Es vermag schon in ganz geringer Konzentration Malaria plasmodien innerhalb der Blutbahn abzutöten, besonders die eben dem Muttertier entschlüpfte Brut. Diese Wirkung kommt im gleichen Grade keiner anderen Substanz zu. Chinin stellt darum ein spezifisches Heilmittel für Malaria dar.

In den gleichen Gaben, in denen es wirksam gegen Malaria ist, zeigt es ausgesprochene temperaturherabsetzende Wirkung. Wie wir bei früherer Gelegenheit (siehe S. 167 und allgem. Teil) gesehen haben, ist das eine allgemeine Gruppeneigenschaft der aromatischen Verbindungen. Bei den meisten aber wird sie verdeckt durch andere schädliche Wirkungen. Beim Chinin treten letztere so stark zurück, daß die antifebrile Wirkung in den Vordergrund seines physiologischen Effektes zu stehen kommt. Chinin hat sich denn auch als Fiebermittel glänzend bewährt und ist nur durch den niedrigeren Marktpreis synthetisch hergestellter Mittel vielerorts verdrängt worden. In vielen Ländern wird ihm gegenüber letzteren dennoch der Vorzug gegeben.

In relativ größeren Dosen oder bei längerem Gebrauch zeigt Chinin Wirkungen auf das Zentralnervensystem, ein Effekt, wie er von einem Piperidin- und Chinolinderivat schon a priori zu erwarten ist. Es erregt das Sensorium und die übrigen Großhirnfunktionen. Diese Wirkung äußert sich beim Menschen zunächst in Schwindel, Kopfschmerz, Ohrensausen, Schwerhörigkeit bis Taubheit, Empfindlichkeit gegen Licht, Doppelsehen, Verwirrung der Ideen, Schlafsucht und schließlich Betäubung (Chininrausch). In höheren Graden der Einwirkung werden, wie Versuche am Warmblüter zeigen, die motorischen Zentren des Großhirns, der Medulla oblongata und des Rückenmarks in Mitleidenschaft gezogen. Es stellen sich klonische und tonische Krämpfe ein, denen dann in höchsten Graden Lähmung folgt. Letzteres tritt besonders beim Kaltblüter deutlich in die Erscheinung, bei dem außerdem im Erregungsstadium gesteigerte Reflexerregbarkeit sich nachweisen läßt. In den höchsten Graden der Vergiftung ergreift die Lähmung die medullären Zentren, worauf dann Tod durch Respirationsstillstand resultiert. Auch

auf das Herz wirkt es nach anfänglicher Reizung (bei größeren Dosen) lähmend ein.<sup>1</sup> Beim Kaltblüter erfolgt der Tod durch Herzstillstand. Diese Wirkungen erfolgen aber erst bei hohen Dosen, so daß Chinin im Vergleich zu anderen Piperidin- und Chinolinderivaten als relativ wenig giftig bezeichnet werden kann.

Außer den genannten kommen dem Chinin noch folgende Eigenschaften zu. Es steigert schon in kleinen Dosen sowohl beim Warm- wie beim Kaltblüter vorübergehend die Leistungsfähigkeit der quergestreiften Muskulatur. In größeren setzt es sie herab und bringt schließlich die Muskelmasse zum Erstarren.<sup>2</sup> Ebenso wirkt es schädigend (erschläffend) auf die glatten Muskeln (Gefäß-, Uterus- und Darmmuskulatur).<sup>3</sup> Ferner vermindert es die Stickstoffausscheidung im Urin. Es ist möglich, daß dies der Ausdruck seiner herabsetzenden Wirkung auf die allgemeine Zelltätigkeit ist.

Chinin verursacht, wenn es in großen Mengen beigebracht wird, Blutungen in die Magen- und Darmschleimhaut. Man beobachtet dies beim Kaninchen nach mehrmals wiederholten täglichen Gaben von etwa 0,7 bis 0,8 g. Nach längerem Chiningebrauch tritt beim Menschen auch Blutdissolution auf, die sich in Hämoglobinurie kundgibt (Schwarzwasserfieber). Dieser Effekt entspricht den Befunden an Chinolin und Pyridin.

Endlich hat Chinin eine Wirkung auf den Leukocytengehalt des Blutes.<sup>4</sup> Es bewirkt zunächst eine Zunahme ihrer Zahl. Man hat diese Erscheinung mit einer Kontraktion der Milz erklärt, der zufolge die Leukocyten herausgepreßt werden. Im späteren Verlauf sinkt die Leukocytenzahl unter die Norm (Leukopenie)<sup>5</sup>, und zwar gilt dies sowohl für die Lymphocyten wie für die polynukleären Zellen. In einem dritten Stadium nehmen letztere wieder zu, während die ersteren auf einer niederen Zahl bleiben.<sup>6</sup>

1) C. G. Santesson, Über die Wirkung einiger Chinaalkaloide auf das isolierte Froschherz und auf den Blutdruck des Kaninchens, *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.* **34**, 321 (1894). — H. Frédéricq et E. Terroine, Sur l'action cardiaque des substances du groupe de la quinoléine, *Journ. de physiol. et de path. génér.* **15**, 961 (1913).

2) C. G. Santesson, Über den Einfluß einiger Chinaalkaloide auf die Leistungsfähigkeit der Kaltblütermuskeln, *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.* **30**, 411 (1892). — Derselbe, Einfluß des Chinins auf die Leistungsfähigkeit von Warmblütermuskeln, ebenda **30**, 448 (1892). — Derselbe, Einiges über Chininwirkung auf Froschmuskeln, ebenda **84**, 176 (1918). — v. Fürth und Schwartz, *Pflügers Arch.* **129**, 53 (1919). — K. Secher, Die Wirkung des Chinins auf die quergestreifte Muskulatur des Frosches, *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.* **78**, 445 (1915).

3) J. Biberfeld, Zur Kenntnis der Kreislaufwirkung einiger Chinaalkaloide und ihres Verhaltens im Organismus, *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.* **79**, 361 (1916).

4) C. Binz, Experimentelle Untersuchungen über das Wesen der Chininwirkung, Berlin (1868). — G. Wilkinson, *Brit. med. Journ.* **2**, 836 (1896).

5) E. Maurel, Hypoleucoytose quinique, *Compt. rend. de la Soc. de Biol.* **55**, 367 (1903).

6) G. B. Roth, Action of quinine on the leucocytes, *Journ. of Pharm. and exp. therap.* **4**, 157 (1913).





entfiebert viel weniger und hat nur schwache Wirkung gegen Malaria-parasiten und andere Infusorien. Dafür ist es schädlicher für das Herz und besitzt stärkere Krampfwirkung. : 0,5 g pro Körperkilo peroral verabreicht erzeugen beim Kaninchen, wenn auch nicht regelmäßig, dennoch mehrere Stunden nach der Applikation vorübergehend auftretende Krampfanfälle.<sup>1</sup> Des ferneren besitzt es in höherem Maße wie Chinin die Eigenschaft, die Blutgefäßwandungen der Magen- und Darmschleimhaut zu lädieren.

Cinchonin schmeckt wie Chinin. Im Gegensatz zu ihm ist es optisch rechtsdrehend. Es kommt neben Chinin in der Rinde des China-baums vor.

Das mit Cinchonin isomere und zwar wahrscheinlich stereoisomere Cinchonidin ist weniger giftig als ersteres und steht dem Chinin, wie in chemischer und physikalischer, so auch in pharmakodynamischer Hinsicht näher als Cinchonin. Es ist etwas giftiger als Chinin, namentlich erregt es leichter Krämpfe und macht häufiger Erbrechen. Dafür wirkt es rascher und stärker.<sup>2</sup> Es ist optisch linksdrehend und begleitet das Chinin in den meisten Chinarinden.

Außer dem Cinchonidin gibt es noch zahlreiche andere Isomere des Cinchonins, da das Molekül mehrere asymmetrische Kohlenstoffatome enthält. Bisher sind 15 beschrieben, pharmakodynamisch aber nicht näher untersucht.

Von Hydroprodukten des Cinchonins bzw. Cinchonidins, wozu gehören Hydrocinchonidin und das ihm isomere Cinchotin und Cinchonamin, ist nur letzteres näher untersucht.<sup>3</sup> Seine Konstitution ist jedoch noch nicht näher untersucht. Es stellt für Kaltblüter ein schwaches Protoplasmagift dar, das die Nerven und Muskeln lähmt. Beim Warmblüter reizt es die Hirnrinde und ruft klonische Krämpfe hervor. Auf den Blutdruck und die Pulsfrequenz ist es ohne Wirkung. Die geringste tödliche Dosis beträgt für Hunde und Katzen 0,06 g pro Kilo subkutan.

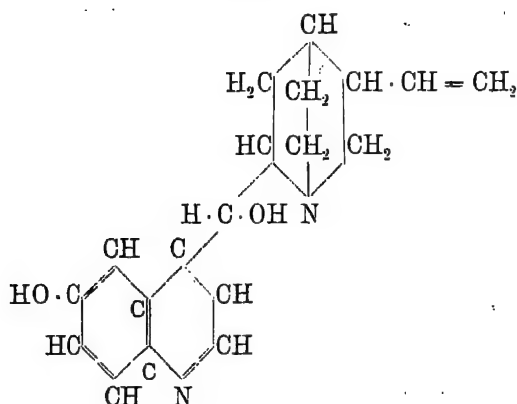
Die große Bedeutung der Methoxygruppe im Chinin liegt nicht in ihr als solcher, sondern in der larvierten Hydroxylgruppe. Kuprein, ein entmethyliertes resp. ein freies Hydroxyl besitzendes Chinin

---

1) H. Hildebrandt, Chinatoxine, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 59, 127 (1908). — Vgl. auch A. Heffter, Beiträge zur Chemie des quergestreiften Muskels mit Berücksichtigung der Totenstarre und einiger Vergiftungen, ebenda 31, 254 (1893) und S. Weber, Physiologisches zur Kreatininfrage, ebenda 58, 106 (1908).

2) P. Albertoni, Untersuchungen über die Wirkung einiger Arzneimittel auf die Erregbarkeit des Großhirns usw., Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 15, 272 (1882).

3) W. Ellram, Über das Cinchonamin, Arch. internat. de Pharmacodyn. et de Thérap. 9, 289 (1901).



ist antithermisch wirksamer als Cinchonin, wenngleich es nach dieser Richtung dem Chinin beträchtlich nachsteht. Auch weicht es vom Cinchonin insofern ab, als es nicht seine starke Krampf- und Herz-  
wirkung hat. Es ist nicht ausgeschlossen, daß das geringe antipyretische Vermögen des Cinchonins auf die Entstehung von Kuprein aus diesem im Organismus zurückzuführen ist, da Hydroxylierung in Parastellung n den Geweben eine vielfach beobachtete Erscheinung ist.

Das Hydroxyl hat somit einen abschwächenden Einfluß auf die Krampfwirkung und einen steigernden auf die Fieberwirkung. Beachtenswert ist, daß nach den bisher vorliegenden Beobachtungen beim nicht-substituierten Chinolin die Angliederung einer Methoxygruppe in Parastellung die fieberwidrige Wirkung herabsetzt.

Der herabmindernde Einfluß der Hydroxylgruppe auf das Cinchoninmolekül erklärt uns die relativ geringe Krampfwirkung des Cinchonins im Vergleich zum Cinchonin. Auch nach dieser Richtung hat die Methoxygruppe die Bedeutung eines larvierten Hydroxyls.

Wird der Hydroxylwasserstoff des Kupreins durch Alkyle (Äthyl, Propyl, Amyl) ersetzt, so resultieren dem Chinin analoge Basen, die an Wirkungsintensität jenem nicht nur gleichkommen, sondern es übertreffen: Chinäthylin, Chinpropylin, Chinamylin. Und zwar bezieht sich die Steigerung sowohl auf die antithermischen, wie die toxischen Eigenschaften.<sup>1</sup> Die Wirksamkeit dieser Produkte nimmt mit der Länge der Kohlenstoffkette der Substituenten zu. Doch dürfte dies nicht direkt mit der Höhe des Molekulargewichtes zusammenhängen, sondern mit der leichteren Abspaltbarkeit des verdeckenden Alkyls.

Der im Merochinenteil des Chininmoleküls in  $\beta$ -Stellung befindlichen Vinylgruppe kommt als solcher, d. h. als ungesättigtem Radikal, keine besondere Bedeutung für die Chininwirkung zu. Wird sie durch

1) E. Grimaux, Sur les homologues de la quinine; leur action physiologique et thérapeutique, *Compt. rend. de l'Acad. des sciences* 118, 1303 (1894).

Anlagerung von Wasserstoff in eine Äthylgruppe,  $-\text{CH}_2\cdot\text{CH}_3$ , umgewandelt, so ändern sich die physiologischen Eigenschaften des Gesamtmoleküls so gut wie nicht. Hydrochinin kommt dem Chinin in seiner Toxizität gegenüber Warmblütern und Infusorien gleich.<sup>1</sup> Gegen experimentelle Trypanosomeninfektionen wirkt es stärker.<sup>2</sup>

1-, 2-Diäthyl-1-, 2-dihydrochinin ist giftiger für Säugetiere als Chinin. Es hat paralyisierende Wirkung, die auch die Atmung ergreift. Tödliche Dosis: 0,01 g auf das Körperkilo.

Das dem Hydrochinin entsprechende Derivat des Cinchonins, das Cinchotin (Hydrocinchonin), verhält sich wie Cinchonin.

Cinchonamin, eine mit Cinchotin und Hydrocinchonidin isomere Verbindung, wirkt stärker fiebertreibend als Chinin.

Oxyhydrochinin, welches an Stelle des Vinyls die Gruppe  $-\text{CH}(\text{OH})\cdot\text{CH}_3$  enthält, verhält sich wie Chinin. Es tötet warmblütige Tiere in den gleichen Dosen wie Chinin und auch gegen Infusorien hat es die gleiche Toxizität.<sup>1</sup>

Dasselbe ist ferner der Fall soweit die antipyretische Kraft in Frage kommt, wenn die Vinylkette in die Gruppe  $-\text{C}\equiv\text{CH}$  umgewandelt wird. Dehydrochinin wirkt ebenso stark temperaturherabsetzend bei fiebernden Kaninchen wie Chinin. Dagegen ist es gegen Infusorien- und Bakterienkulturen nur halb so giftig als dieses. Die Umwandlung einer doppelten Bindung in eine dreifache schwächt also das antiseptische Vermögen des Chinins.

Die Einführung von Halogen in die Seitenkette, sei es durch Umtausch eines Wasserstoffatoms gegen Halogen oder durch Addition von solchem bei Aufhebung der Doppelbindung, zieht keine Veränderung der antipyretischen Kraft des Chinins nach sich, wohl vermehrt sie aber sein antiseptisches Vermögen. Hydrochlorchinin, das die Gruppe  $-\text{CHCl}-\text{CH}_3$  enthält, ist für Infusorien giftiger als Chinin, für den Warmblüterorganismus dagegen eher etwas weniger giftig.<sup>1</sup>

Monobromchinin<sup>3</sup>, in dem ein Atom Wasserstoff in der Vinylkette gegen Brom vertauscht ist,  $-\text{CH}=\text{CHBr}$ , ist gegenüber Infusorien und Bakterien doppelt so giftig als Chinin. Auch gegenüber Froscheiern und Kaulquappen ist es giftiger als Chinin. Desgleichen zeigt es eine größere Toxizität gegenüber dem Froschherzen. Seine antipyretische Kraft gegenüber experimentell fiebernd gemachten Kaninchen kommt der des Chinins gleich.

1) R. Hunt, Über die Toxizität einiger Chininderivate, Arch. intern. de Pharmac. et de Thérap. 12, 497 (1904).

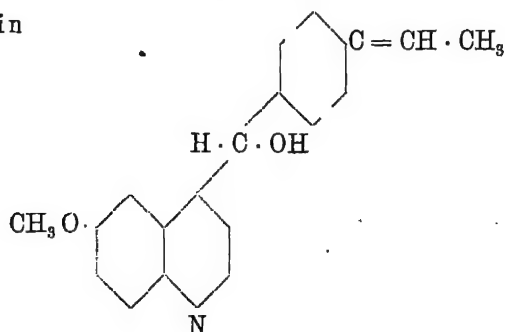
2) J. Morgenroth und L. Halberstätter, Sitzungsber. d. kgl. Preuß. Akad. Wissensch. (1910) 732 und (1911) 30

3) K. Schröder, l. c. s. S. 536, Anm. 1.

Durch Einführung eines weiteren Bromatoms verändert sich die Wirksamkeit nicht mehr. Dibromchinin, in dem die Vinylkette in die Gruppe  $-\text{CHBr}-\text{CH}_2\text{Br}$  umgebildet ist, verhält sich nach jeder Richtung wie das Monobromderivat.

Durch Oxydation der Seitenkette zu einem Karboxyl,  $-\text{COOH}$ , wird die Wirksamkeit des Chinins aufgehoben. Das resultierende Produkt, Chitenin, ist physiologisch wirkungslos. Dieses Verhalten entspricht den sonstigen Erfahrungen über den Einfluß freier Karboxylgruppen. Durch Verschließen der Karboxylgruppe dürfte sich die Wirksamkeit wieder herstellen lassen. Chiteninäthylester ist dargestellt<sup>1</sup>, physiologisch anscheinend aber nicht geprüft worden.

Isochinin



weicht in seiner Giftigkeit für Warmblüter vom Chinin ab, während es für Paramäcien giftiger ist als dieses.<sup>2</sup> Seine antipyretische Kraft kommt der des Chinins gleich.

Wie Isochinin verhält sich das dem Hydrochlorchinin entsprechende Hydrochlorisochinin, das an Stelle des Vinyls die Gruppe  $\text{CHCl}\cdot\text{CH}_3$  enthält. Dasselbe wirkt gegen experimentelle Trypanosomeninfektionen stärker als Chinin, ohne dafür toxischer zu sein.<sup>3</sup>

Die aus Hydrochinin durch den Vertausch der Methoxygruppe gegen höhere Homologe entstehenden Verbindungen haben alle starke bakterizide Eigenschaften. Diese werden durch die Gegenwart von Eiweiß, somit im Blutserum, und der Gewebsflüssigkeit, wie wir das auch für die Akridiniumverbindungen kennen gelernt haben, nicht abgeschwächt. Sie lassen sich also auch zur inneren Desinfektion verwenden. Wie bei den Akridiniumkörpern ist die bakterienfeindliche Kraft elektiv, insofern als sie nicht gegen alle Mikroorganismen gleich stark ist. Auch bestehen

1) Bucher, Monatsh. f. Chem. 14, 598 (1893).

2) C. Bachem, Beziehungen zwischen Konstitution und Wirkung einiger Chinin-abkömmlinge, Therap. Monatsschr. (1910) 532.

3) J. Morgenroth und L. Halberstätter, l. c. S. 539, Anm. 2.

Unterschiede unter den verschiedenen Homologen.<sup>1</sup> Das erste Glied der Reihe, das Äthylhydrokuprein, ist namentlich gegen Pneumokokken sehr wirksam.<sup>2</sup> Es wurde zur Behandlung der Pneumonie und des durch Pneumokokken hervorgerufenen Ulcus serpens corneae unter der Marke Optochin empfohlen und verwendet.<sup>3</sup> Die höheren Homologen sind in vitro sehr wirksam gegenüber Strepto- und Staphylokokken und zwar wächst die Wirksamkeit mit zunehmender Länge der Seitenkette. Das Isopropylkuprein ist etwa zweimal so wirksam als die Äthylverbindung, während das Heptylkuprein letztere bereits um das 40fache übertrifft.<sup>4</sup> Von da an nimmt die Wirksamkeit wieder ab. Auch gegen Meningokokken<sup>5</sup>, Diphtheriebazillen<sup>6</sup> und Gasbrandbazillen<sup>7</sup> sind diese Stoffe sehr wirksam, weniger gegen Pneumokokken.<sup>8</sup>

Isoamylkuprein ist unter der Marke Eukupin, Isoktylkuprein als Vuzin zur Behandlung der besprochenen Bakterieninfektionen empfohlen worden.<sup>9</sup>

Optochin ist im allgemeinen giftiger als Chinin (aus diesem Grunde ist es speziell zu intravaskulärer Injektion mit Vorsicht zu gebrauchen). Es setzt den Blutdruck etwas weniger stark herab als Chinin, obschon es das Herz stärker schwächt. Es scheint, als ob eine periphere Vaskonstriktion die Wirkung auf das Herz ausgleiche. Seine antithermischen Eigenschaften sind bei künstlichen Hyperthermien geringer als die des Chinins. Lokal hat es eine Reizwirkung auf die Konjunktiva.<sup>10</sup>

1) Diese Unterschiede hat man auf Verschiedenheiten im Dispersitätsgrad ihrer Lösungen zurückgeführt (Traube), ähnlich wie in der Akridiniumreihe. Vgl. das dort Gesagte.

2) A. E. Wright, The Lancet (1912) 14. und 21. Dez. — Neufeld und Schiemann, Zentralbl. f. Bakt., I. Abt., Ref. 57 (1913) Beiheft. — Schiemann u. Ishiware, Zeitschr. f. Hygiene, 77 (1914). — Morgenroth und Bumke, Deutsch. med. Wochenschr. (1914) Nr. 11. — Moore, Journ. of exp. Med. 22, Nr. 3 (1915).

3) Morgenroth und Levy, Berl. klin. Wochenschr. (1911), Nr. 34 und 44. — Morgenroth, ebenda (1914) Nr. 47 und 48.

4) J. Morgenroth und J. Tugendreich, Über die spezifische Desinfektionswirkung der Chinaalkaloide, Biochem. Zeitschr. 79, 257 (1917).

5) J. Morgenroth, Berl. klin. Wochenschr. (1916) Nr. 16.

6) Schaeffer, Berl. klin. Wochenschr. (1916), Nr. 38.

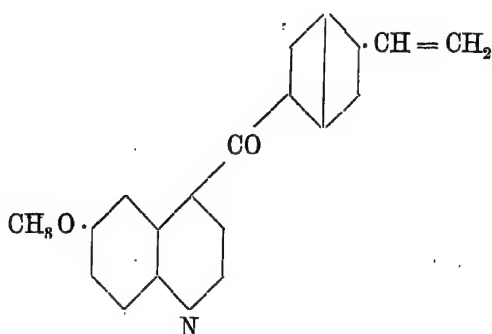
7) J. Morgenroth u. R. Bieling, Über experimentelle Chemotherapie der Gasbrandinfektion, Berl. klin. Wochenschr. (1917) 723.

8) J. Morgenroth und J. Tugendreich, Berl. klin. Wochenschr. (1916) Nr. 29.

9) J. Morgenroth, Deutsch. med. Wochenschr. (1919) Nr. 19. — Derselbe und L. Abraham, Über chemotherapeutische Antisepsis, ebenda (1920) Nr. 3. — Literatur siehe bei C. Bachem, Neuere Ergebnisse der Chininforschung, Optochin Eukupin und Vuzin, in Brugsch, Ergebnisse der ges. Mediz. 2, 253 (1921).

10) M. J. Smith und B. Fantus, The comparative pharmacologic action of ethylhydrocuprein (optochin) and quinine, Journ. of Pharm. and exp. Therap. 8, 53 (1916).

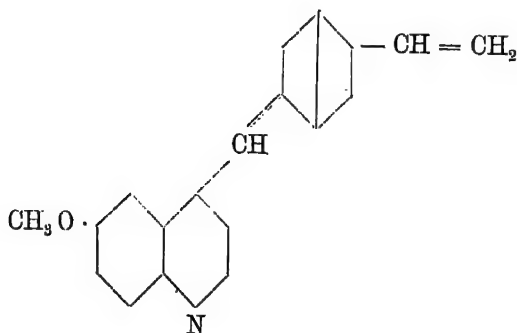
Das durch Oxydation der Karbinolgruppe zu Carbonyl aus Cinchonin entstehende Keton, das Cinchoninon,



verhält sich in seiner Wirksamkeit wie Cinchonin, wenn auch vielleicht quantitativ etwas stärker. Beim Frosch bewirkt es in Dosen von 0,009 g vorübergehende Schwäche, während die gleiche Dosis Cinchonin ohne akute Wirkung ist.<sup>1</sup> In der Magen- und Darmschleimhaut vom Kaninchen ruft es wie Cinchonin Blutungen hervor.

Über das Verhalten des entsprechenden Chininderivates, dem in Analogie hiermit die Bezeichnung Chininon beizulegen wäre, wissen wir nichts.

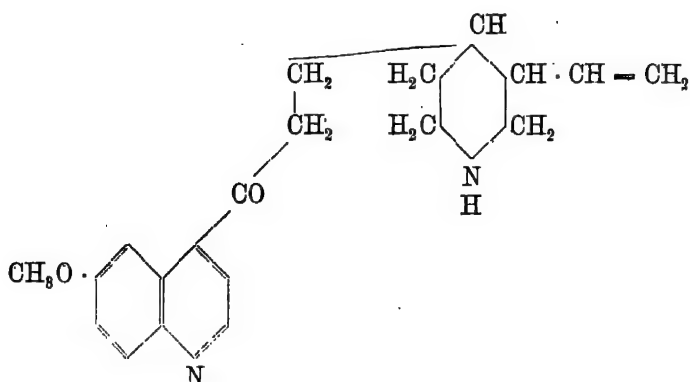
Das durch Reduktion von Chinin, resp. Cinchonin erhaltene, in der Brücke sauerstofffrei gemachte und eine Doppelbindung führende Chinen, bzw. Cinchen



scheint pharmakodynamisch nicht geprüft zu sein.

Einen großen Einfluß auf die Chininwirkung hat die Intaktheit des Chininludingerings. Wird er gesprengt, so entsteht ein Produkt, das keine febrifugen Eigenschaften mehr hat und weit giftiger ist, das Chinicin, dessen Konstitution man sich durch folgendes Formelbild veranschaulicht:

1) H. Hildebrandt, Zur Pharmakologie der Chinatoxine, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 59, 127 (1908).



Dieses Produkt ist im Jahre 1853 von Pasteur zuerst dargestellt worden und hat von ihm seinen Namen erhalten. Später haben es v. Miller und Rohde<sup>1</sup> in Betracht seiner Giftigkeit als Chinotoxin bezeichnet. Doch ist es nicht zweckmäßig, diesen Namen beizubehalten, da schon 11 Jahre zuvor Ostermeyer<sup>2</sup> als Chinotoxin eine andere Substanz, das Dichinolyldimethylsulfat, bezeichnet hat.<sup>3</sup> Die Doppelbezeichnung könnte zu Verwechslungen Anlaß geben.

Das Chinicin stellt ein Piperidinderivat mit sekundärem Stickstoff dar, welches in  $\gamma$ -Stellung mittels einer dreigliederigen Kette mit einem Chinolinkern verbunden ist. An das dem Chinolinkern benachbarte Kohlenstoffatom der Brückenkette ist ein Sauerstoff gebunden, wodurch die Verbindung Ketoncharakter erhält.

Das Chinicin<sup>4</sup> hat sowohl beim Kalt- wie beim Warmblüter starke Krampfwirkung und bewirkt bei ersterem schon in kleinen Mengen Tod. Auf das Herz und die glatte wie quergestreifte Muskulatur wirkt es wie Chinin, jedoch schwächer.<sup>5</sup> Die minimale tödliche Dosis beträgt beim Säuger 0,015 g pro Kilo intravenös und 0,2 g subkutan.

Für die Zunahme der Giftigkeit beim Sprengen des Chinikludininges dürfte in erster Linie der Übergang des tertiären Stickstoffs in sekundären, d. h. die Bildung einer Imidgruppe maßgebend sein. In der Tat verhält sich Chinotoxin in seiner Wirksamkeit wie Piperidin und am Kohlenstoff mehrfach substituiertes Piperidin, als welches es eben aufzufassen ist.

Der Ketogruppe dürfte für die starke Giftigkeit keine ursächliche Bedeutung beizulegen sein.

1) W. v. Miller und Rohde, Zur Konstitution des Cinchonins, Ber. d. deutsch. chem. Ges. 28, 1056 (1895).

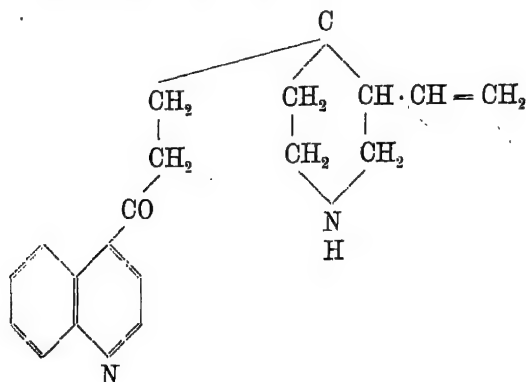
2) Siehe S. 475.

3) T. Sollmann, The Quinotoxin Myth, Journ. of the Americ. Med. Ass. (1921) 9. April.

4) H. Hildebrandt, l. c. S. 542, Anm. 1.

5) J. Biberfeld, l. c. S. 535, Anm. 3.

Die Giftigkeit nimmt zu, wenn die Methoxygruppe aus dem Chinolinanteil entfernt wird, wie das auch beim unversehrten Chininmolekül der Fall ist. Cinchoninicin („Cinchotoxin“)<sup>1</sup>



übertrifft das Chinicin an Giftigkeit. Es hat beim Warmblüter außerordentlich starke Krampfwirkung in Dosen, in denen das Chinicin noch wirkungslos ist. 0,1 g pro Kilo weiße Maus subkutan beigebracht genügen, um bei diesem Tier in wenigen Minuten heftige Krampfanfälle auszulösen, von denen es sich in der Regel erholt, um allerdings nach einigen Tagen einzugehen.<sup>2</sup> Bei der Katze bewirken 0,003 bis 0,004 g pro Kilo subkutan beigebracht Krampfanfälle, beim Frosch 0,003 g völlige Lähmung, während Chinicin in der gleichen Menge ohne jede Wirkung ist. Desgleichen sind Kaulquappen gegenüber Cinchoninicin weit empfindlicher als gegenüber Chinicin. In neutralisierten Lösungen von 0,3 g Cinchoninicin im Liter Wasser zeigen Kaulquappen nach einer Stunde nur noch schwache Bewegungen, während sie in einer entsprechenden Lösung von Chinicin nach dem gleichen Zeitraum noch völlig munter sind. In einer Lösung von 0,3 g Cinchoninicin auf 1 Liter Wasser sterben Kaulquappen nach 1½ Stunden ab, während sie in einer entsprechenden Lösung von Chinicin es erst nach 3 Stunden tun. In einer ebensolchen von Chinin bleiben sie stundenlang am Leben. Auf das Herz, sowie die glatte Muskulatur (Gefäße, Uterus, Darm) wirkt es wie Chinin.<sup>3</sup> Die geringste tödliche Dosis beträgt bei der weißen Maus 0,15 g pro Kilo subkutan. Beim Kaninchen und der Katze ist sie geringer, 0,02 g pro Kilo subkutan.

Diese Wirkungen erinnern, wie schon erwähnt, an die der Piperidin-derivate. Die Analogie wird noch vollständiger dadurch, daß durch

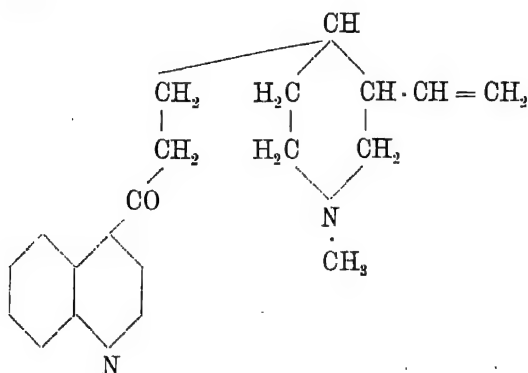
1) P. Rabe u. K. Ritter, Liebigs Ann. **350**, 180. — Dieselben, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **38**, 2770 (1905). — W. Königs, ebenda **40**, 648 (1907).

2) R. Hunt, l. c. s. S. 539, Anm. 1. — H. Hildebrandt, l. c. s. S. 542, Anm. 1.

3) J. Biberfeld, l. c. s. S. 535, Anm. 3.



Alkylierung des Stickstoffs die Wirksamkeit hier wie auch dort zunimmt.  
Methylcinchotoxin



wirkt stärker gegenüber Kaulquappen als die nichtmethylierte Verbindung. Auch gegenüber weißen Mäusen ist es toxischer. 0,0015 g subkutan beigebracht erzeugen binnen fünf Minuten heftigste Krämpfe, die nach weiteren zehn Minuten zum Tode führen, während nach der gleichen Gabe Cinchotoxin der Tod erst nach einigen Tagen einzutreten pflegt. Bei innerlicher Darreichung an Kaninchen ist die Methylverbindung nicht wirksamer als die methylfreie, auch nicht beim Frosch. Es ist noch zu bestimmen, worauf diese Ausnahmestellung zurückzuführen ist.

Auch die Angliederung eines Thymylmethylenrestes an den Stickstoff erhöht die Wirksamkeit gegenüber Kaninchen nicht, scheint sogar, im Gegensatz zum Verhalten des Piperidins, sie abzuschwächen. Selbst Dosen von 3,5 g rufen beim Kaninchen keine akuten Erscheinungen hervor. Man geht wohl nicht fehl, wenn man veränderte Resorptionsverhältnisse hierfür verantwortlich macht.

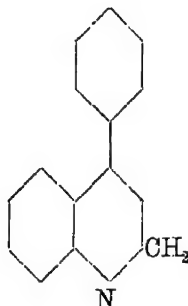
Aus all dem Gesagten geht mit Unzweideutigkeit die große Bedeutung des Chinikludinringes für das Zustandekommen der Chininwirkung hervor.

Es bleibt nun übrig, den Anteil des Chinolinringes an der Chininwirkung zu bestimmen. Schon lange wurde ihm eine große Bedeutung beigemessen. Chinolin selbst wirkt in der Tat, wie wir gesehen haben, antipyretisch, freilich ungleichmäßig und weit schwächer, auch ist es wirkungslos gegenüber den Malariaerregern, schädigt die Atmung und das Herz und bewirkt Kollaps schon in kleinen Gaben.<sup>1</sup>

Die Substitution von Wasserstoffatomen durch Methylgruppen schwächt die antipyretische Wirkung ab. Dagegen hat die Angliederung eines Benzolkernes an den Pyridinring wenigstens in  $\gamma$ -Stellung

1) Siehe S. 464.

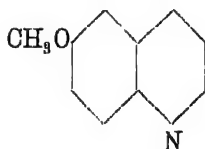
eine verstärkende Wirkung, insbesondere wenn gleichzeitig dem  $\alpha$ -Kohlenstoffatom eine Methylgruppe angegliedert wird.  $\gamma$ -Phenyl-chinaldin



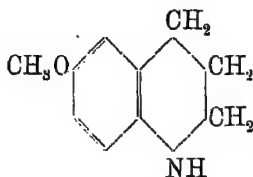
wirkt stärker fieberwidrig als Chinaldin.<sup>1</sup> Auch auf das Zentralnervensystem und das Herz wirkt es stärker als jenes. Seine Dosis minima letalis ist 0,7 g auf das Körperkilo.

Welchen Einfluß die Einführung eines Pyridin- oder Piperidinringes oder irgend eines anderen heterozyklischen Systems in  $\gamma$ -Stellung in das Chinolinmolekül hat, scheint nicht untersucht worden zu sein, dürfte aber vom vergleichend pharmakologischen Standpunkt aus Interesse bieten.

Bemerkenswerterweise hat die Einführung einer Methoxylgruppe in den Chinolinring in Parastellung den gegenteiligen Effekt wie beim Chininmolekül. p-Methoxychinolin



wirkt schwächer antipyretisch als Chinolin. Wird jedoch außerdem der Pyridinring vollständig hydriert, so nimmt die antipyretische Kraft bedeutend zu. p-Methoxy-N- $\alpha$ - $\beta$ - $\gamma$ -tetrahydrochinolin (Tetrahydrop-chinanisol)



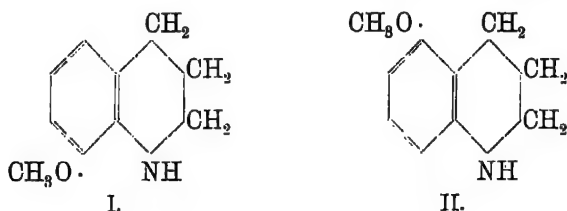
entfiebert wesentlich stärker als Chinolin.

Das Produkt ist unter dem Namen Thallin als Antipyretikum in den Handel gekommen. Es hat jedoch den Nachteil, daß seine Wirkung

1) Literatur siehe S. 467.

sehr rasch einsetzt und dadurch zu starken Schweißausbrüchen, Schüttelfrost und Kollapserscheinungen Anlaß gibt<sup>1</sup>, außerdem, daß sie nur kurze Zeit anhält. Ferner schädigt es, in ähnlicher Weise wie Chinolin und seine nächsten Derivate, das Blut und die Nieren<sup>2</sup> und soll Eiweißeinschmelzung verursachen.<sup>3</sup> Auf die Nierenpapillen wirkt es wie Vinylamin nekrotisierend.<sup>4</sup> Endlich fehlt ihm die spezifische Wirkung auf die Malaria Parasiten.

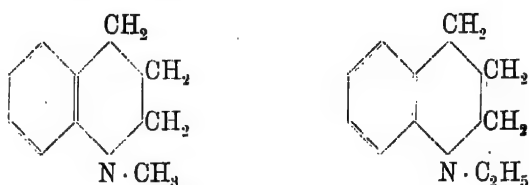
Wie Thallin verhält sich o-Thallin (I) und ana-Thallin (II)



ebenso Thallinharnstoff, Thallinthioharnstoff und Acetylthallin.<sup>4</sup>

Die geschilderten Wirkungen werden weder durch die Einführung von Alkylen noch durch die von Säureradikalen in die Iminogruppe verändert.

Wie mit Thallin und seinen näheren Derivaten verhält es sich mit den am Stickstoff alkylierten methoxylfreien Verbindungen, dem N-Methyl- resp. N-Äthyl- $\alpha$ - $\beta$ - $\gamma$ -trihydrochinolin



Diese beiden sind unter dem Namen Kairin (Kairin M [Methyl] und Kairin A [Äthyl]) als Antipyretika in den Handel gekommen. Ersteres wurde wegen zu brüsker Wirkung, die mit starken Schweißen und häufig

1) Demme, 23. Jahresber. des Kinderspitals Bern (1885).

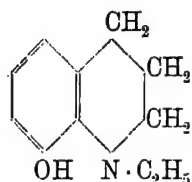
2) Ehrlich, Schädliche Wirkung großer Thallindosen, Therap. Monatsh. (1887) 53, — R. v. Jaksch, Über die therapeutische Wirkung einiger neuer Chinolinbasen, Zeitschr. f. klin. Med. 8, 442 (1884). — J. Riedinger, Über Thallin als Antipyretikum. Münch. med. Wochenschr. (1886) Nr. 39. — Weitere Literatur siehe bei E. Falk, Über Nebenwirkungen und Intoxikationen bei der Anwendung neuerer Arzneimittel, Therap. Monatshefte (1890) 211.

3) Ehrlich, Experimentelles und Klinisches über Thallin, Deutsch. med. Wochenschr. (1886) Nr. 48 und 50.

4) J. Rehus, D'une nécrose typique de la papille rénale déterminée par la tétrahydroquinoléine et certains de ses dérivés, Arch. intern. de Pharm. et de Thérap. 8, 199 (1901).

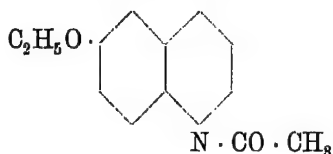
Schüttelfrösten verbunden ist, bald wieder verlassen.<sup>1</sup> Auch Kairin A (oder kurz Kairin) hat sich nicht zu halten vermocht. Seine Wirkung ist zu kurzdauernd und häufig mit Kollaps und Frostanfällen verbunden.<sup>2</sup>

Nicht wesentlich anders verhält sich die in Orthostellung hydroxylierte Verbindung, das N-Äthyl- $\alpha$ - $\beta$ - $\gamma$ -trihydro-o-oxychinolin.



Sie wurde unter dem Namen Kairolin als Antipyretikum in den Handel gebracht, ist aber aus den gleichen Gründen, wie die beiden vorerwähnten, wieder außer Gebrauch gekommen.

Unter dem Namen Analgen ist ein dem Phenacetin analog gebautes Chinolinderivat in den Arzneischatz eingeführt worden, das N-Acetyl-p-äthoxylechinolin, bzw. N-Benzoyl-p-äthoxylechinolin



Es wurde als Antipyretikum, besonders als Antirheumatikum empfohlen.<sup>3</sup>

Aus den bisherigen Darlegungen geht die große Bedeutung des Chinolinkerns für die Chininwirkung hervor. Dabei ist hauptsächlich das fieberwiderige Vermögen ins Auge gefaßt worden. Das im Folgenden Niedergelegte soll, soweit dies aus dem bisher Ermittelten möglich ist, seine Bedeutung auch für die spezifische Malariawirkung dartun.

Systematische Untersuchungen mit Chinolinderivaten sind an Malaria-plasmodien bisher nicht vorgenommen worden, wohl aber an ihren

1) W. Filehne, Über neue Mittel, welche die fieberhafte Temperatur zur Norm bringen, Berl. klin. Wochenschr. (1882) Nr. 45. — Derselbe, Weiteres über Kairin und analoge Körper, ebenda (1883) Nr. 6.

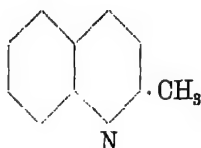
2) P. Guttman, Über die antifebrile Wirkung des Kairin, Berl. klin. Wochenschr. (1883) Nr. 31. — Ewald (Sitzungsberichte), ebenda Nr. 24, 367. — L. Ries, Über die antipyretische Wirkung des Kairin, ebenda Nr. 53. — Maragliano, Zentralbl. f. d. med. Wissensch. (1884) Nr. 39 und 40.

3) Therap. Monatsh. (1892) 666, (1893) 285. — H. Spiegelberg, Zur Kenntnis der therapeutischen Anwendung des Analgens (Dr. Vis), Münch. med. Wochenschr. (1893) Nr. 14. — A. Scholkow, Über die therapeutische Wirkung des Analgen, Deutsch. med. Wochenschr. (1893) Nr. 64. — Moncorvo, Über die Anwendung des Analgens bei Kindern, Bull. de Thérap. (1896) 30. Dez.

Stammesverwandten, den Süßwasserinfusorien. Die an letzteren erhobenen Befunde<sup>1</sup> sind allerdings nicht ohne weiteres auf erstere übertragbar, doch mögen sie gewisse Anhaltspunkte geben, die freilich mit Vorsicht zu verwenden sind.

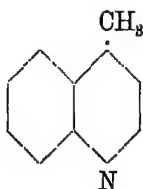
Chinolin selbst hat auf Paramäcienkulturen nur geringe abtötende Kraft. In einer wässrigen Lösung von 1:1000 bleiben die Tiere noch ca. eine halbe Stunde am Leben.

Noch schwächer als Chinolin wirkt Chinaldin ( $\alpha$ -Methylchinolin)



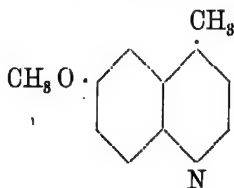
Es tötet in der gleichen Konzentration Paramäciën erst nach 1½ bis 2 Stunden.

Eine geringe Zunahme der Wirksamkeit gegenüber dem Chinolin ist beim  $\gamma$ -Methylchinolin, dem Lepidin,



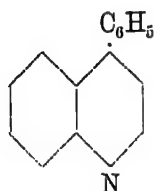
zu beobachten. Paramäciën gehen in einer 1‰igen Lösung nach 25 Minuten zugrunde.

Eine weitere Steigerung der Wirksamkeit läßt sich durch Einführen einer Methoxygruppe in Parastellung erreichen. p-Methoxylepidin



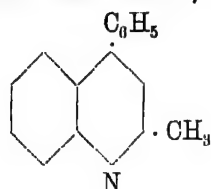
tötet Paramäciën in 20 Minuten. Noch beträchtlicher wird die Wirksamkeit gesteigert durch Einführung einer Phenylgruppe in  $\gamma$ -Stellung in den Chinolinring.  $\gamma$ -Phenylchinolin

1) G. Grethe, l. c. S. 478, Anm. 1. — H. v. Tappeiner, Über die Wirkung von Chininderivaten und Phosphin auf niedere Organismen, Münch. med. Wochenschr. (1896) Nr. 1. — Derselbe, Über die Wirkung der Phenylchinoline und Phosphine auf niedere Organismen, Deutsch. Arch. f. klin. Med. 57, 370.

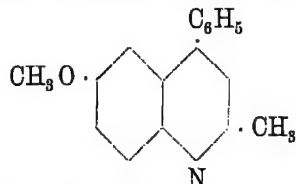


tötet Paramäcien in 1/1000 iger Lösung schon in einer Minute.

Wird dann außerdem eine Methylgruppe in  $\alpha$ -Stellung eingeführt, so nimmt die Wirksamkeit noch weiter zu.  $\gamma$ -Phenylchinaldin

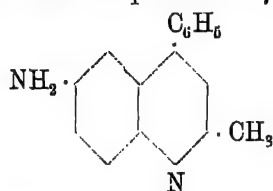


bringt die Tiere in der gleichen Verdünnung fast momentan zum Absterben. Und noch mehr erhöht wird die Wirksamkeit, wie beim Lepidin, durch Angliederung einer Methoxygruppe in Parastellung. p-Methoxy- $\gamma$ -phenylchinaldin



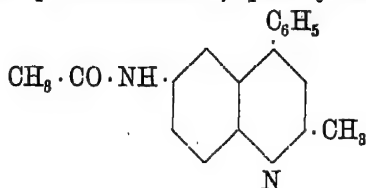
tötet die Tiere momentan. Wir sehen also auch hier wieder die fördernde Wirkung der Methoxylgruppe in Parastellung.

Den gleichen Effekt hat das p-Amino- $\gamma$ -phenylchinaldin



Es tötet Paramäcien momentan.

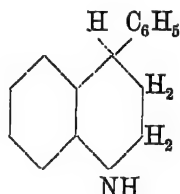
Eine beträchtliche Abschwächung in ihrer Wirksamkeit erleidet diese Verbindung durch Vertauschen des einen Aminwasserstoffes gegen einen Acetylrest. p-Acetamino- $\gamma$ -phenylchinaldin



tötet Paramäcien erst nach 10 bis 15 Minuten.

Produkte, denen in  $\gamma$ -Stellung ein heterozyklisches System, wie Pyridin, Piperidin, angegliedert ist, sind nicht untersucht.

Einen abschwächenden Einfluß auf die Wirksamkeit der Chinolin-derivate hat die Hydrierung des stickstoffhaltigen Ringes zur Folge. p-Methoxy-N- $\alpha$ - $\beta$ - $\gamma$ -tetrahydrochinolin (Thallin) (Formel siehe weiter oben) tötet Paramäcienkulturen erst nach  $1\frac{1}{2}$  bis 2 Stunden und Tetrahydro- $\gamma$ -phenylchinaldin

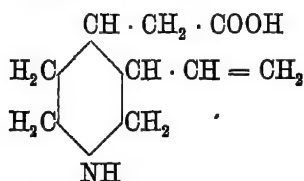


erst nach 3 Minuten, während es die nichthydrierte Verbindung in dreimal weniger Zeit tut. Diese Beeinflussung ist um so auffallender, als sie in bezug auf die antipyretische Kraft den gegenteiligen Effekt hat. Thallin, Kairin und Kairolin wirken stärker fieberwidrig als die nicht-hydrierten Chinoline.

Zum Vergleich mit Chinin mag erwähnt werden, daß dieses in 1 $\frac{0}{00}$ iger Lösung Paramäcien in 3 bis 4 Minuten tötet.  $\gamma$ -Phenylchinolin und seine näheren Derivate,  $\gamma$ -Phenylchinaldin, p-Methoxy- $\gamma$ -phenylchinaldin und p-Amino- $\gamma$ -phenylchinaldin, sind ihm also überlegen. Tetrahydro- $\gamma$ -phenylchinolin steht ungefähr in einer Reihe mit ihm, während alle anderen erwähnten Verbindungen hinter ihm zurückliegen. Dasselbe gilt für Cinchonin und sein Isomeres, Cinchonidin. Paramäcien werden von ihnen in 1 $\frac{0}{00}$ iger Lösung erst in einer Viertelstunde getötet. Trotzdem nun die ersterwähnten Produkte sich in vitro als dem Chinin überlegen erwiesen, haben sie sich bei der Malaria nicht bewährt. Es macht sich wohl ein Einfluß auf das Malariefieber geltend, doch in ganz unzureichendem Grade.

Bemerkt mag werden, daß Pyridin in 1 $\frac{0}{00}$ iger Lösung Paramäcien selbst in drei Stunden nicht abzutöten vermag. Es steht also auch in dieser Hinsicht hinter dem Chinolin zurück.

Es bleibt noch zu erwähnen übrig, daß Merochinen



gegenüber Paramäcien in der genannten Verdünnung ganz wirkungslos ist, was z. T. aus dem Vorhandensein einer freien Karboxylgruppe ver-

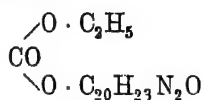
ständig ist. Doch hat auch Merochinenäthylester selbst in drei Stunden nur eine geringe Wirkung auf sie.

Es mag in diesem Zusammenhang angeführt werden, daß andere, komplizierter gebaute Stoffe, die als Derivate des Chinolins aufgefaßt werden können, auf Infusorien ebenfalls abtötend wirken, und zwar zeigt sich bei ihnen insofern eine Ähnlichkeit mit Chinin und den einfachen Chinolinderivaten, als auch sie weit schwächer gegenüber Bakterien und Hefepilzen wirksam sind. Unter diesen Substanzen seien genannt Methylenblau (s. S. 484), Chrysanilin (s. S. 477). Doch haben diese Stoffe, wie auch alle angeführten Chinolinderivate, keine zerstörende Wirkung auf die Malariaparasiten.

Aus all diesen Darlegungen ergibt sich, daß, wenn auch einzelne Partienteile des Chininmoleküls in pharmakodynamischer Hinsicht nach der einen oder anderen Richtung dem Gesamtmolekül gleichkommen und es sogar übertreffen, dennoch keines als Arzneimittel ihm ebenbürtig ist. Als Antipyretica sind sie mit zu viel schädlichen Nebenwirkungen behaftet, um praktisch verwendet werden zu können, und auf einem seiner Hauptanwendungsgebiete, der Bekämpfung der Malaria, versagen sie überhaupt. Da wir außerdem kein anderes spezifisches Heilmittel gegen Malaria besitzen, so wird dem Chinin eine ausgedehnte Verwendung zuteil. Hierzu kommt, daß ihm in vielen Ländern auch als Antipyretikum vor den synthetisch gewonnenen, vielfach stärker wirkenden Fiebermitteln der Vorzug gegeben wird.

Da dem Chinin verschiedene Mängel anhaften, wie z. B. sein bitterer Geschmack, die Schwerlöslichkeit seiner Salze, seine schädigende Wirkung auf das Blut bei Verwendung großer Dosen, wie auch bei chronischem Gebrauch Schädigungen anderer Art, wie etwa die Erzeugung von Ohrensausen usw., so hat man sich vielfach um Ersatzmittel umgesehen, bzw. Derivate des Chinins dargestellt, denen die genannten und andere Mängel nicht anhaften sollen.

Von diesen seien summarisch folgende angeführt: Chininkohlensäureäthylester (Euchinin).



Dosis: 0,5 bis 1 g mehrmals täglich.

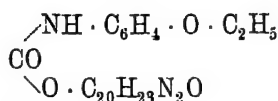
Neutraler Kohlensäureester des Chinins (Dichininkohlensäureester), (Aristochin)<sup>1</sup>  $\text{CO}(\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O})_2$ . Dosis: 1 g.

Eine Verbindung von Chininkohlensäure und Phenetidid (Chininkohlensäurephenetidid), (Chinaphenin)<sup>2</sup>.

1) Therap. Monatsh (1903) 96.

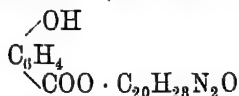
2) C. v. Noorden, Über Chinaphenin, Therap. d. Gegenwart (1903) Jan.





Dosis: 0,7 bis 1 g 1 bis 3 mal täglich.

Chininsalicylsäureester (Salochinin)



Dosis: 1 bis 2 g mehrmals täglich.

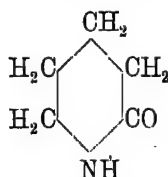
Der durch Aufnahme eines weiteren Moleküls Salicylsäure aus letzterem entstehende neutrale Chininsalicylsäureester (Rheumatin).

Chininharnstoff (als salzsaures Salz),  $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O} \cdot \text{HCl} + \text{CO}(\text{NH}_2)_2 \cdot \text{HCl} + 5\text{H}_2\text{O}$ . Demselben kommen nicht unbedeutende lokalanästhetisierende Eigenschaften zu.<sup>1</sup>

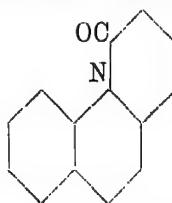
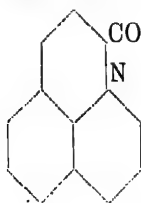
Eine Verbindung von Dibromsalicylsäure und Chinin (Bromochinal), Dosis 0,6 bis 0,75 g.

Die durch N-Alkylierung des Chinins bzw. Cinchonins entstehenden Chininium- und Cinchoniniumsalze sind in Übereinstimmung mit anderen analogen Verbindungen weniger wirksam als die tertiären Basen.

Einen Chinolinkern enthält wahrscheinlich das in seiner chemischen Konstitution noch nicht aufgeklärte Strychnin,  $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_2$ . Auch ist Grund vorhanden für die Annahme des Vorhandenseins eines Piperidonringes



Vielleicht liegt ihm eine der nachstehenden Gruppierungen zugrunde:



Die hervorstechendste Eigenschaft des Strychnins ist eine außerordentlich starke Krampfwirkung und zwar handelt es sich um eine ins Übermäßige getriebene Steigerung der Reflextätigkeit des Rückenmarks. Unter seinem Einfluß bewirkt die leiseste Berührung allgemeinen Starrkrampf.

1) G. L. Schaefer, Pharm. Ztg. (4) 30, 324 (1910).

In größeren Dosen lähmt es die peripheren Endigungen der motorischen Nerven und schließlich auch das Rückenmark und verlängerte Mark, so daß der Tod, wenn er nicht im tetanischen Anfall durch Erstickung erfolgt, unter Nachlassen der Krämpfe, allgemeiner Erschöpfung und Lähmung des Gefäßnervensystems eintritt.

Strychnin gehört zu den schwersten und gefährlichsten Pflanzengiften, die wir kennen. Schon 0,015 bis 0,02 g des Sulfats können beim erwachsenen Menschen tödlich wirken (0,004 g beim Kinde). Im übrigen variiert die tödliche Dosis nach dem Alter und der Konstitution. Auch unter den Wirbeltieren besteht ein beträchtlicher Unterschied in der Empfindlichkeit, Hühner sind gegen ziemlich große Dosen immun.

Beim erwachsenen Menschen hat Strychnin schon in Mengen von 1,5 bis 4 mg des Chlorhydrats einen Einfluß auf die Arbeitsfähigkeit der Muskeln. Es erhöht sie.<sup>1</sup> In etwas größeren Dosen wirkt es auf das Großhirn, namentlich die Perzeptionssphäre, und steigert die Sehschärfe, das Gehör und den Geruch.

Strychnin schmeckt ungemein bitter mit metallischem Nachgeschmack. In Wasser ist die freie Base sehr schwer löslich, leicht löslich sind dagegen ihre Salze. Seine Lösungen sind linksdrehend. Es findet sich in den Brechnüssen, den reifen Samen der *Strychnos nux vomica*, den St. Ignatiushohnen, den Früchten der *Strychnos Ignatii*, sowie den Samen, resp. Früchten anderer Loganiaceenarten.

Therapeutisch findet es Verwendung gegen motorische Lähmungen verschiedener Art und bei Nervenschwäche, letzteres namentlich in England, Frankreich und den Vereinigten Staaten. Dosis maxima: 0,01 g pro dosi, 0,02 g im Tag.

Die durch Addition von Alkylhalogenid entstehenden Strychniniumsalze wirken weniger stark krampferregend, doch weit stärker lähmend auf die motorischen Endapparate.

Die Krampfwirkung des Strychnins könnte man zum Teil wenigstens auf die Gegenwart des Piperidinringes in seinem Molekül zurückführen, da Oxypiperidin wie alle zyklischen Isoxime ausgesprochene Krampfwirkung hat und zwar gerade nach dem Typus des Strychnins. Für diese Annahme spricht die Tatsache, daß Reduktionsprodukte des Strychnins ihre Krampfwirkung so lange behalten, als die Atomgruppe,

—N—CO, unverändert bleibt. So ist Desoxystrychnin,  $(C_{10}H_{26}N) \begin{array}{c} \text{C:O} \\ | \\ \text{N} \end{array}$ ,

ein Krampfgift, nicht aber Dihydrostrychnolin,  $(C_{20}H_{26}N) \begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ | \\ \text{N} \end{array}$  und

Strychnolin  $(C_{20}H_{24}N) \begin{array}{c} \text{CH}_2 \\ | \\ \text{N} \end{array}$ .

1) P. C. Varrier-Jones, Effect of strychnine on muscular work, Journ. of Physiol. **36**, 435 (1908).

Freilich hat das durch elektrolytische Reduktion erhaltene Strychnidin von der Formel  $(C_{20}H_{22}NO)\begin{smallmatrix} CH_2 \\ | \\ \diagdown \\ N \end{smallmatrix}$ , das allerdings noch ein Sauerstoffatom enthält, starke strychninähnliche Wirkung. Hieraus läßt sich schließen, daß die spezifische Giftwirkung des Strychnins nicht seiner Piperidongruppe allein, sondern auch dem anderen sauerstoffhaltigen Komplex zu verdanken ist. Wird einer der beiden durch Reduktion verändert, so tritt nur eine Schwächung ein. Erst wenn beide reduziert sind, erlischt sie ganz.

Für die zweite sauerstoffhaltige Gruppe nimmt man an, daß das Sauerstoffatom sich in ätherartiger Bindung, als Glied eines weiteren Ringsystems befinde.

Strychninoxyd,  $(C_{20}H_{22}NO)\begin{smallmatrix} CO \\ | \\ \diagdown \\ N \end{smallmatrix}$ , wirkt ähnlich wie Strychnin.

doch tritt die Krampfwirkung zugunsten seiner lähmenden Eigenschaften mehr in den Hintergrund. Seine Giftigkeit ist erheblich geringer als die des Strychnins. Die letale Dosis beträgt für das Meerschweinchen 0,006 bis 0,007 g auf 100 g Körpergewicht.

Brucin, das sich vom Strychnin durch das Vertauschen zweier Wasserstoffatome gegen Methoxylgruppen ableitet, ist in seinen physiologischen Eigenschaften dem Strychnin ähnlich, steht aber quantitativ erheblich hinter ihm zurück. Dafür übertrifft sein Lähmungsvermögen gegenüber den peripheren Endigungen der motorischen Nerven beträchtlich das des Strychnins.

Brucin kommt neben Strychnin in der Rinde und den Früchten verschiedener Strychnosarten vor. Es ist eine linksdrehende, einsäurige, tertiäre Base. Es ist in Wasser leichter löslich als Strychnin und schmeckt stark bitter.

Eine lähmende Wirkung auf die intramuskulären Endigungen der motorischen Nervenfasern ist in hohem Grade dem Kurarin eigen, einer bisher nicht rein gewonnenen Base, deren Konstitution noch nicht ermittelt ist. Es lähmt die gesamte quergestreifte Muskulatur und bewirkt Tod durch Erstickung infolge Lähmung der Atemmuskulatur. Man nimmt an, es stelle eine quaternäre Base dar, da es durch Methylierung von Kurin, einer kristallisierten, in ihrer Konstitution gleichfalls noch nicht ermittelten Base, von der empirischen Zusammensetzung  $C_{18}H_{16}NO_3$ , gewonnen werden kann. Man vermutet, daß Kurin einen methoxylierten Chinolinkern enthält. Es ist eine linksdrehende tertiäre Base mit nur geringem Endlähmungsvermögen.

Kurarin tötet Kaninchen in Dosen von 0,001 g auf das Körperkilo, es schmeckt intensiv bitter. Seine wässerigen Lösungen sind optisch inaktiv.

Sein physiologischer Antagonist ist das in seiner Konstitution nicht aufgeklärte Physostigmin, ein Alkaloid der Kalabarbohne, das die Erregbarkeit der Nervenendigungen wieder herstellt.

Kurarin und Kurin sind beide im Kurare, dem südamerikanischen Pfeilgift, vorhanden, einem eingetrockneten, wässerigen Extrakt verschiedener Strychnosarten. An ihm ist das Nervenendlähmungsvermögen zuerst beobachtet worden, weshalb diese Art Lähmung als „Kurarewirkung“ bezeichnet wird.



Die physiologischen Wirkungen des Morphins richten sich vor allem auf das Zentralnervensystem. In kleinen Dosen (0,005 g beim erwachsenen Menschen) schwächt es das Empfindungsvermögen für sensible Reize und setzt unangenehme und schmerzhaft Gefühle herab oder beseitigt sie (zentrale Hypalgesie, Analgesie). Auch unbewußte Unlustgefühle beseitigt es und erzeugt dadurch Wohlbefinden (Euphorie). Dadurch regt es indirekt die Großhirnfunktionen an und erleichtert die Auffassung äußerer Eindrücke, sowie die geistige Arbeit. Hierauf beruht seine mißbräuchliche Anwendung (Morphinismus). In größeren Dosen erzeugt es Betäubung und Schlaf (Narkose).

Wie alle anderen Narkotica setzt es die zerebrospinale Reflexfähigkeit herab. Die Reihenfolge, in der die einzelnen Hauptabschnitte des Zentralnervensystems ergriffen werden, ist jedoch eine andere als bei den aliphatischen Narkoticis. Während durch diese nächst dem Großhirn das Rückenmark und in letzter Linie das verlängerte Mark befallen werden, ergreift das Morphin nebst dem Großhirn das verlängerte Mark und erst zuletzt das Rückenmark. Dabei wird das verlängerte Mark schon ergriffen, bevor die Großhirnfunktionen vollständig ausgeschaltet sind. Infolge dieses Umstandes gelingt es nicht ohne Lebensgefahr, die Erregbarkeit des Großhirns und Rückenmarks so tief herabzusetzen, wie durch die Narkoticis der aliphatischen Reihe. Die in der Medulla oblongata gelegenen lebenswichtigen Zentren, insbesondere das der Atmung, werden eben schwer geschädigt noch ehe es zur vollständigen Narkose kommt. Die Erregbarkeit des Atemzentrums wird schon durch geringe Dosen herabgesetzt. Dadurch leidet die Atemmechanik. Die Atemzüge werden seltener und weniger tief, der Rhythmus bleibt aber unverändert.<sup>1</sup> Erst durch größere Dosen wird auch dieser verändert. Es wechseln dann mehr oder weniger unregelmäßig erfolgte Atemzüge mit kurzen Atempausen ab (Cheyne Stokesscher Atemtypus). Bei tödlichen Dosen wird die Atmung immer oberflächlicher und seltener und schließlich steht sie still.

Auch auf das Wärmeregulationszentrum hat es eine Wirkung. In mittleren Dosen setzt es die Körpertemperatur herab durch Lähmung desselben.<sup>2</sup>

Im weiteren wird die Tätigkeit des Herzens in Mitleidenschaft gezogen. Auf anfängliche Erregung folgt ein depressives Stadium, in dem

---

1) Filehne, Einwirkung des Morphins auf die Atmung, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 10, 63 (1879). — Impens, Über die Wirkung des Morphins und einiger seiner Abkömmlinge auf die Atmung, Pflügers Arch. 128 (1900). — D. J. Macht, Action of the opium alkaloids, individually and in combination with each other, on the respiration, Journ. of Pharm. and exp. Therap. 7, 339 (1915).

2) R. Gottlieb, Experimentelle Untersuchungen über die Wirkungsweise temperaturherabsetzender Arzneimittel, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 26, 429 (1890).

der Puls verlangsamt, klein und unregelmäßig und bei stärkerer Vergiftung kaum fühlbar wird. Der Blutdruck sinkt. Es handelt sich um eine direkte depressive Wirkung auf die intrakardialen Ganglien, wie auch in geringerem Umfang auf den Herzmuskel selbst.<sup>1</sup> Dieser Effekt ist auch für das herausgeschnittene und künstlich durchblutete Herz bestätigt worden.<sup>2</sup>

Das Morphin wirkt ferner erregend auf das Okulomotoriuszentrum und verursacht dadurch Verengung der Pupille. Diesem Effekt, der im narkotischen Stadium zu beobachten ist, folgt im konvulsivischen Erweiterung. Auch auf das Vaguszentrum wirkt es erregend und ruft Erbrechen hervor. Auf zentrale Vagusreizung ist zum Teil die Abnahme der Pulsfrequenz zurückzuführen.<sup>3</sup> Endlich beeinflußt es die Dünndarmperistaltik, und zwar setzt es sie im narkotischen Stadium herab und erhöht sie im konvulsivischen. Dadurch hat es in narkotischen Dosen eine stopfende Wirkung. Diese hat man zum Teil wenigstens auf eine Verzögerung der Magenentleerung zurückführen wollen.<sup>4</sup> Doch ist neuerdings durch Versuche am isolierten Säugetierdünndarm (vom Meerschweinchen) dargetan worden, daß derselbe direkt beeinflußt wird.<sup>5</sup> Auf die übrige glatte Muskulatur, die der Bronchiolen<sup>6</sup>, des vas deferens<sup>7</sup> und des Uterus inbegriffen<sup>8</sup>, wirkt Morphin kontraktionserregend und tonuserhöhend.<sup>9</sup>

Die Symptomatologie der Morphinvergiftung weicht bei Tieren insofern von der beim Menschen ab, als dort auf den mehr oder weniger

1) G. Vinci, Action de la morphine et de quelques-uns de ses dérivés sur le cœur isolé de mammifère, Arch. ital. de Biol. 47, 427 (1907). — Derselbe, Azione della morfina e di alcuni suoi derivati sul cuore isolato di mammifero, Arch. intern. de Pharm. et de Thérap. 17, 1 (1907).

2) P. J. Hanzlik, Comparative effects of morphine and alkaloids of the benzylisoquinoline group on cardiac muscle, Journ. of Pharm. and exp. Therap. 17, 445 (1921).

3) E. Anderes, Über Morphinwirkung auf die Zirkulation, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 72, 331 (1913).

4) R. Magnus, Die stopfende Wirkung des Morphins, Arch. f. d. ges. Phys. 122, 210 (1908).

5) P. Trendelenburg, Physiologische und pharmakologische Versuche über die Dünndarmperistaltik, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 81, 106 (1917).

6) D. E. Jackson, A note on the pharmacological action of opium alkaloids, Journ. of Pharm. and exp. Therap. 6, 57 (1914).

7) D. J. Macht, Action of opium alkaloids on the ducts of the testis, Journ. of Pharm. and exp. Therap. 9, 121 (1917).

8) H. G. Barbour and N. H. Copenhaver, The response of the surviving uterus to morphin and scopolamin, Journ. of Pharm. and exp. Therap. 7, 529 (1915). — H. G. Barbour, Morphin and scopolamin action upon the intact uterus, ebenda 7, 547 (1915).

9) D. J. Macht, On the relation between the chemical structure of the opium alkaloids and their physiological action on smooth muscle, Journ. of Pharm. and exp. Therap. 11, 339 (1918). — Siehe auch Denselben, ebenda 6, 13 (1914) und 9, 121, 197, 473 (1917). — J. A. Waddel, The pharmacology of the vagina, ebenda 9, 411 (1917).

ausgesprochenen narkotischen Zustand ein Stadium stark gesteigerter Reflexerregbarkeit und heftiger tetanischer Krampfanfälle folgt, unter denen die Tiere durch Erschöpfung zugrunde gehen.<sup>1</sup> Der Ursprungsort der Konvulsionen liegt im Mittel- und Zwischenhirn (genauer in der vorderen Hälfte der Brücke, den Hirnschenkeln, den Vierhügeln und dem hinteren Teil der Seehügel).<sup>2</sup> Das Vorderhirn und Rückenmark sind unbeteiligt.

Der Unterschied zwischen dem Verhalten des Menschen und der Tiere beruht darauf, daß bei ersterem der Tod in einem früheren Stadium der Vergiftung erfolgt, bevor es also zur Krampfbildung kommt, während beim Tier das spätere Stadium erreicht wird. Der relativ frühere Tod des Menschen beruht auf einer besonderen Empfindlichkeit des Atmungszentrums. Es soll bemerkt werden, daß es mitunter auch beim Menschen bei der akuten Vergiftung zum Ausbruch von Krämpfen kommen kann. Das ist namentlich im Kindesalter der Fall.<sup>3</sup>

Durch Angewöhnung wird das Atmungszentrum resistenter und dann kann es auch beim erwachsenen Menschen häufiger zur Ausbildung von Krämpfen kommen. Bei Morphinisten sind sie nicht selten. Bei manchen Opium konsumierenden Völkern des Orients kann sich die Erregung bis zu einem dem Wahnsinn nahen Zustand steigern, ohne daß das Leben unmittelbar gefährdet wird.

Die Empfindlichkeit gegen Morphin nimmt in der Wirbeltierreihe im allgemeinen mit der höheren Entwicklung des Zentralnervensystems zu. Der Mensch mit dem meist differenzierten Organ ist weit empfindlicher als alle Tiere. Um bei einem Frosch deutliche Morphinwirkung zu erreichen, sind Gaben notwendig (0,05 g), die einen erwachsenen Menschen schwer vergiften würden. Auch von den meisten Säugetieren zum Menschen nimmt die Empfindlichkeit deutlich zu. Das Kaninchen, der Hund und viele andere Tiere sind viel weniger empfindlich als der Mensch, die tödliche Dosis liegt viel höher. Für das Kaninchen beträgt sie 0,25 bis 0,30 g auf das Körperkilo. Am nächsten dem Menschen steht die Katze.

Die therapeutische Verwendung des Morphins beruht in erster Linie auf der großen Empfindlichkeit der Großhirnrinde, speziell des Schmerzempfindungsvermögens gegen das Alkaloid. Kleinsten Gaben, welche die motorischen Zentren noch kaum beeinflussen und die übrigen Sinnesempfindungen nicht beeinträchtigen, setzen die Schmerzempfindlichkeit

---

1) H. Lenhartz, Experimentelle Beiträge zur Kenntnis der akuten Morphinvergiftung etc, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 22, 337 (1887).

2) A. Barnes, Über einige krampferregende Morphinderivate und ihren Angriffspunkt, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 46, 68 (1901).

3) Siehe z. B. Katzenstein, Ein Fall von Morphiavergiftung im früheren Kindesalter, Münch. med. Wochenschr. (1902) Nr. 44.

herab. Dadurch unterscheidet sich das Morphin von den Körpern der aliphatischen Reihe, die eine analgetische Wirkung erst nach Gaben zeigen, die auch Schlaf erzeugen. Einen so ausgesprochenen Effekt auf die schmerzempfindenden Zentren ist übrigens durch kein anderes Narkotikum zu erzielen. Die gleiche Empfindlichkeit dem Morphin gegenüber wie das Großhirn zeigen das Atemzentrum und jene mit ihm funktionell eng verbundenen sensorischen Zentren, die den Hustenreflex auslösen. Morphin ist somit in erster Linie Schmerzmittel- und Hustenmittel. Zum Schlafmittel wird es erst in großen Gaben oder erst sekundär durch Schmerzstillung und Ausschaltung der Sinnesindrücke.

Das freie Morphin ist in Wasser sehr schwer löslich, leicht löslich ist es dagegen in Alkohol, Essigester, Chloroform und Amylalkohol, ebenso in Ätzalkalien (als Phenolkörper). Es schmeckt stark bitter und ist linksdrehend. Mit Säuren bildet es in Wasser leicht lösliche Salze. Das in der Medizin meist angewandte Salz ist das Hydrochlorid. Dosis zur Beeinflussung der Schmerzempfindung: 0,005 g. Dosis maxima: 0,03 g. Bei Kindern weit weniger, wegen der viel stärkeren Empfindlichkeit des Atemzentrums. Anwendung subkutan oder per os. Tödliche Dosis für den nichtgewohnten Menschen 0,2 bis 0,3 g. Morphinisten ertragen mehrere Gramm im Tag.

Fragen wir uns nun, an welche Atomgruppierungen die physiologischen Wirkungen des Morphins gebunden sind, so ist zunächst zu bemerken, daß die Krampfwirkung sehr wohl mit der Isochinolinnatur in Einklang zu bringen ist. Die starke Abschwächung gegenüber Isochinolin ließe sich durch die Gegenwart der Hydroxylgruppe erklären. Für die narkotische Wirkung geben uns die bisher besprochenen Chinolinderivate keinen Anhaltspunkt. Wir werden allerdings sehen, daß die aus einem Isochinolinkern bestehenden Verbindungen der Papaveringruppe auch narkotische Wirkung, wenn auch weit schwächere als Morphin, haben. Doch besitzen sie eine weitere Atomgruppierung, die für diesen Effekt in Betracht zu ziehen ist. Es fragt sich daher, inwiefern im Morphinmolekül der Phenanthrenkern verantwortlich zu machen ist.

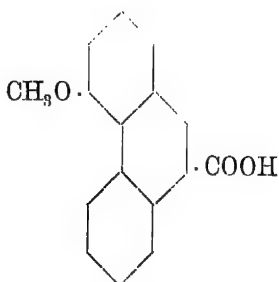
Phenanthren selbst bewirkt, wie Benzol und Naphthalin, wenn auch schwächer als diese, Benommenheit. Beim Kaltblüter erzeugt es einen unter Umständen tagelang anhaltenden Schlaf. Bei manchen Warmblütern, z. B. der Maus, kann es einen mehrere Stunden andauernden Betäubungszustand hervorrufen. Doch sind dazu relativ große Dosen notwendig, bei letzterer 0,3 g bei subkutaner Zufuhr. Beim Kaninchen ist es selbst in Dosen von 5 g ohne jede Wirkung.<sup>1</sup>

Der Phenanthrenkern kann an der reflexsteigernden und tetanischen Wirkung des Morphins beteiligt sein, da Phenanthrole, ganz analog dem Phenol, beim Warmblüter diesen Effekt in ausgesprochener Weise haben. Der Wirkungsgrad scheint von der Stellung der Hydroxylgruppe unab-

1) P. Bergell und R. Pschorr, Über die physiologische Wirkung einiger Phenanthrenderivate, Zeitschr. f. phys. Chem. 38, 16 (1903).



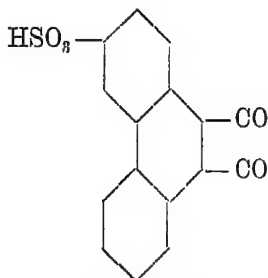
hängig zu sein, da 2-, 3- und 9-Phenanthrol sich gleich verhalten. Auch Phenanthrenkarbonsäure und sogar Phenanthrensulfosäure hat denselben Effekt. Durch den Eintritt einer Methoxylgruppe wird die Wirkung nur wenig beeinflusst. 4-Methoxyphenanthren-9-karbonsäure



verhält sich wie Phenanthren-9-karbonsäure. Dagegen setzt eine weitergehende Anhäufung alkylierter und acylierter Hydroxyle (wie z. B. in der 3-Acetoxy-4-, 8-dimethoxyphenanthren-9-karbonsäure) die Krampf- und Giftwirkung wesentlich herab. Narkotische Wirkung besitzt keines dieser Präparate.

Im Gegensatz zum Warmblüter lösen beim Kaltblüter weder Phenanthrole noch Phenanthrenkarbonsäuren Krampfwirkung aus, ja sie steigern nicht einmal die Reflexerregbarkeit. Dennoch bewirken sie den Tod in kurzer Zeit nach ziemlich kleinen Gaben (0,05 g beim Frosch).

Phenanthrenchinonderivate verhalten sich beim Warmblüter wesentlich anders als Phenanthrole. Sie lösen keine Krampfwirkung aus. Phenanthrenchinon-3-sulfosäure



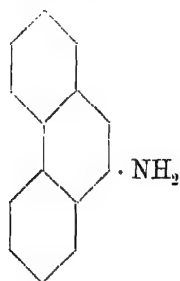
bewirkt sogar Herabsetzung der Reflexerregbarkeit und Aufhebung des Schmerzempfindungsvermögens. Es handelt sich jedoch dabei nicht um eine Wirkung im Sinne des Morphins, sondern um einen indirekten Effekt vermittelt Blutvergiftung. Phenanthrenchinone sind ausgesprochene Methämoglobinbildner. Auch das bromierte Produkt, 2-Bromphenanthrenchinonsulfosäure hat so gut wie keine narkotischen Eigenschaften. Selbst Gaben von 0,5 g sind nach dieser Richtung bei mäßig großen Hunden ohne Wirkung. Sie erzeugen heftige Vergiftungserscheinungen, wie Erbrechen, und führen meist nach einigen Tagen unter

schweren Organdegenerationen zum Tode. Nur in einer Hinsicht wirkt das Produkt dem Morphin ähnlich, es verlangsamt und vermindert besonders bei intravenöser Beibringung die Atemtätigkeit.<sup>1</sup> Im Gegensatz zum Morphin erzeugt es aber Steigerung des Blutdruckes.

3-Phenanthrolchinon bewirkt keine Analgesie, auch keine Krämpfe. Es wandelt in vitro den Blutfarbstoff in Methämoglobin um.<sup>2</sup>

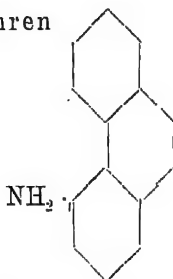
Aus dem Gesagten ergibt sich, daß wir für die Annahme, daß die narkotische Wirkung vom Phenanthrenkern als solchem ausgeht, keinen Anhaltspunkt haben. Daraus müssen wir schließen, daß sie auf die Angliederung eines stickstoffhaltigen Ringes zurückzuführen ist. Hierbei ist die Natur desselben von ausschlaggebender Bedeutung.

#### 9-Aminophenanthren



ist beim Hund in Gaben von 0,07 g pro Kilo peroral verabreicht wirkungslos.<sup>3</sup> Es muß allerdings bemerkt werden, daß es in Wasser fast unlöslich ist.

#### 3-Aminophenanthren



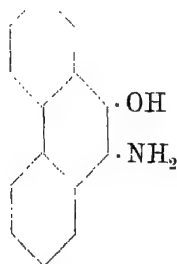
wird von Fröschen in Dosen von 0,025 g pro 100 g symptomlos ertragen. Katzen gehen auf 0,04 g subkutan nach mehrfachem Erbrechen, aber sonst ohne charakteristische Erscheinungen ein.<sup>3</sup> Die Sektion ergibt starke Reizung der Magenschleimhaut. Auch der Hund erbricht auf 0,025 g pro Kilo. Narkosewirkung hat es keine.

1) J. Schmidt und E. Junghans, Über das 2-Bromphenanthrenchinon und seine Abkömmlinge, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **37**, 3558 (1904).

2) Bergell und Pschorr, l. c. s. S. 560, Anm. 1.

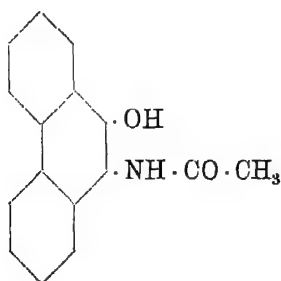
3) H. Becker, Pharmakologische Untersuchungen über einige Morphinumderivate Arch. intern. de Pharmacodyn. et de Thérap. **12**, 63 (1904).

## 9-Amino-10-oxyphenanthren,



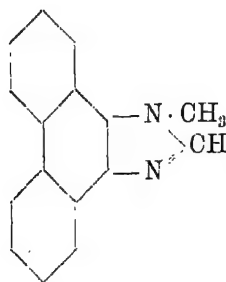
Vahlens Morphigenin<sup>1</sup>, hat leichte narkotische Wirkung. Desgleichen die durch Einwirkenlassen von konzentrierter Schwefelsäure daraus gewonnene Morphigeninsulfosäure.

## 9-Acetamino-10-oxyphenanthren



ist frei von analgetischer und narkotischer Wirkung. Es verursacht wie beiläufig erwähnt sei, Temperaturabfall ähnlich dem Acetanilid.

## N-Methyldiphenylenimidazol,



Vahlens Epiosin<sup>1</sup>, das ein Kondensationsprodukt eines Phenanthren- und eines N-Methylimidazolmoleküls darstellt, stumpft die Schmerzempfindung ab, vermindert die Reflexerregbarkeit und wirkt sowohl beim Kalt-, wie beim Warmblüter in geringem Grade narkotisch. Auch

1) E. Vahlen, Die chemische Konstitution des Morphins in ihrer Beziehung zur Wirkung, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 47, 368 (1902).

wirkt es krampferregend, verlangsamt die Atmung, flacht sie ab und erhöht den Blutdruck, verhält sich also grundsätzlich dem Morphin ähnlich.<sup>1</sup>

Aus diesen spärlichen Befunden, die alles umfassen was bisher zur Erklärung der Morphinwirkung ermittelt worden ist, läßt sich mit einer gewissen Reserve entnehmen, daß die elektive Morphinwirkung auf die Angliederung eines stickstoffhaltigen Ringes an den Phenanthrenkern zurückzuführen ist. Über diese elementare Erkenntnis sind wir bisher leider noch nicht hinausgekommen.

Das Freisein des in der 6-Stellung befindlichen phenolischen Hydroxyls, dessen Wasserstoff im Gegensatz zu dem in 3-Stellung befindlichen alkoholischen Hydroxyl durch einen Alkoholrest ersetzt werden kann, scheint für die narkotische und analgetische Vollwirkung des Morphinmoleküls von wesentlicher Bedeutung zu sein. Kodein, in dem

es methyliert ist,  $(C_{16}H_{14}O) \begin{matrix} N \cdot CH_3 \\ \diagup \\ OH \\ \diagdown \\ O \cdot CH_3 \end{matrix}$ , bewirkt nur einen schwachen und

kurzdauernden narkotischen Zustand. Wohl tritt aber beim Warm- wie beim Kaltblüter die reflexsteigernde und tetanische Wirkung stark hervor.<sup>2</sup> Bei größeren Dosen ist sie sogar so ausgesprochen, daß der anfängliche narkotische Effekt gänzlich verdeckt wird.<sup>3</sup>

Kodein ist (beim Menschen) ohne Wirkung auf die Atemtätigkeit<sup>4</sup>, dafür aber in gleicher Weise wie Morphin auf das Herz.<sup>5</sup> Ebenso hat es auf die den Hustenreflex auslösenden Zentren die volle Wirkung des

1) R. Pschorr (Über das 9-Amino-10-oxyphenanthren [„Vahlens Morphinogenin“] und 9-, 10-Diaminophenanthren, Ber. d. deutsch. chem. Ges. 35, 2729 [1902]), Bergel und Pschorr (l. c.) sprechen dem Epiosin und Morphinogenin eine narkotische Wirkung ab und führen die beobachteten Erscheinungen auf Methämoglobinbildung zurück. Diese Auffassung ist nicht aufrecht zu erhalten, da die Produkte nach E. Vahlen (Über Morphinogenin und Epiosin, Ber. d. deutsch. chem. Ges. 35, 3044 [1902]. — Derselbe, Bemerkungen zu meiner Arbeit: „Die chemische Konstitution usw., Zeitschr. f. physiol. Chemie 39, 95 [1903] und Derselbe, Die chemische Konstitution des Morphins in ihrer Beziehung zur Wirkung, II. Abhandl., Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 50, 123 [1903]) in narkotisch wirksamen Dosen überhaupt nicht Methämoglobinbildner sind.

2) W. v. Schroeder, Untersuchungen über die pharmakologische Gruppe des Morphins, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 17, 96 (1883).

3) R. Stockmann und D. Dott, Proceedings of the Roy. Soc. of Edinburgh (1890) 321 und Dieselben: Report on the pharmacology of morphine and its derivatives, Brit. med. Journ. (1890) II, 189.

4) H. Winternitz, Über die Wirkung einiger Morphinderivate auf die Atmung. Therap. Monatsh. (1899) 469. — A. Mayor, Experimentelle Beiträge zur Kenntnis einiger Morphinderivate (Kodein, Dionin, Heroin, Peronin), ebenda (1903) 223. — Derselbe, Les dérivés de la morphine utilisés en thérapeutique, Etude pharmacodynamique, Rev. méd. de la Suisse rom. 21, 668, 705 (1901) und 22, 137, 237 (1902).

5) G. Vinci, Action de la morphine et de quelques-uns de ses dérivés sur le cœur isolé de mammifère, Arch. ital. de Biol. 47, 427 (1907). — Derselbe, Arch. intern. de pharm. et de Thérap. 17 (1907).

Morphins. Aus diesem Grunde wird es in der Therapie hauptsächlich als Hustenmittel verwendet, während es als Beruhigungsmittel kaum Verwendung findet. Dem Darm, den Pupillen, den Bronchiolen gegenüber verhält es sich wie Morphin.

Was die allgemeine Giftigkeit anbelangt, so ist sie gegenüber dem Menschen viel geringer als für Morphin. Man hat bis 0,25 g auf einmal subkutan zugeführt, ohne alarmierende Folgen zu beobachten. Dagegen ist sie gegenüber Tieren viel größer als für Morphin. Das Kaninchen erträgt nicht mehr als 0,06 g subkutan (gegen 0,3 g Morphin). Beim Überschreiten dieser Dosis stellen sich tetanische Krämpfe und Respiationsstillstand ein.<sup>1</sup>

Kodein ist ebenso wie Morphin in Wasser schwer löslich. Im Gegensatz zu ihm ist es (wegen des Mangels einer freien Phenolgruppe) in Alkalien unlöslich. In Alkohol Äther und Chloroform ist es leicht löslich. Die Lösungen schmecken wie die des Morphins bitter, sie sind linksdrehend und reagieren alkalisch. Mit Säuren bildet es in Wasser leicht lösliche Salze, von denen das phosphorsaure in der Therapie hauptsächlich Verwendung findet. Dosis: 0,03 bis 0,04 g.

Vom Benzylkodein,  $(C_{16}H_{14}O) \begin{matrix} N \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot C_6H_5 \\ \swarrow OH \\ O \cdot CH_3 \end{matrix}$ , ist nur bekannt,

daß es schon in kleinen Mengen eine deutliche, allerdings rasch vorübergehende, lähmende Wirkung auf die Respiration hat, und daß größere Dosen zu Atemlähmung führen. Auch den isolierten Kaninchendarm beeinflußt es erheblich.

Dihydroxykodein wirkt bei Tieren nicht krampferregend, sondern narkotisch. Sein Chlorhydrat ist unter der Marke Eucodal als schmerz- und hustenstillendes Mittel auf den Markt gekommen. Es ist in Wasser löslich. Dosis: 0,01 bis 0,02 g.

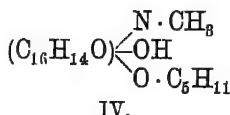
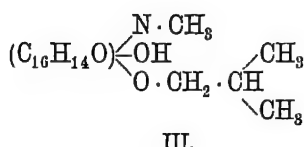
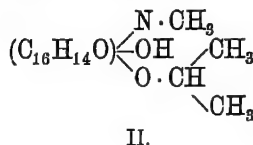
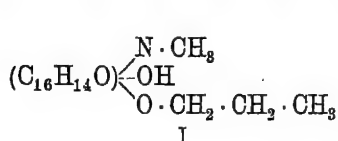
Wie Kodein verhält sich das nächst höhere Homologe, der Morphin-äthyläther (Kodäthylin),  $(C_{16}H_{14}O) \begin{matrix} N \cdot CH_3 \\ \swarrow OH \\ O \cdot C_2H_5 \end{matrix}$ . Seine Wirkung ist

etwas stärker und nachhaltiger als die des Kodeins, wie Äthylverbindungen ja meist intensiver wirken als Methylverbindungen. Das Herz schädigt es weniger als Kodein. Auf die Bronchiolarwand wirkt es stark kontrahierend. Die geringste tödliche Dosis beträgt für das Kaninchen 0,04 g auf das Körperkilo subkutan. Sein salzsaures Salz ist unter der Bezeichnung Dionin in den Handel gekommen. Es bewirkt keine Euphorie. Dosis wie beim Kodein. Doch werden auch größere Dosen ohne Schaden vertragen.<sup>2</sup> Sein hauptsächlichstes Wirkungsgebiet ist Hustenreiz und Bronchitis.

1) W. Heinz, Die Größe der Atmung unter dem Einfluß einiger wichtiger Arzneistoffe, Inaug.-Diss., Trier (1890).

2) A. Fromme, Dionin und seine Anwendung bei der Abstinenzkur des chronischen Morphinismus, Berl. klin. Wochenschr. (1899) 302.

Morphinpropyläther (I), Morphinisopropyläther (II)<sup>1</sup>, Morphinisobutyläther (III) und Morphinamyläther (IV)



wirken wie die beiden niederen Homologen, doch nennenswert schwächer. Die Progression hört somit in der Reihe der aliphatischen Substituenten schon beim Äthylderivat auf, wie das nicht selten zu beobachten ist.

Der einen ungesättigten Radikal tragende Morphinallyläther,  $(\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{O}) \text{C} \begin{array}{l} \diagup \text{N} \cdot \text{CH}_3 \\ \diagdown \text{OH} \\ | \text{O} \cdot \text{CH}_2 - \text{CH} = \text{CH}_2 \end{array}$ , wirkt weniger stark narkotisch als Morphin, setzt auch die Respirationstätigkeit weniger stark herab, dagegen vermindert er den Blutdruck beträchtlich.<sup>2</sup> Er wirkt auf Tiere stärker konvulsivisch als Morphin, ungefähr wie Kodein.

Auch Morphinchloräthyläther,  $(\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{O}) \text{C} \begin{array}{l} \diagup \text{N} \cdot \text{CH}_3 \\ \diagdown \text{OH} \\ | \text{O} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl} \end{array}$ , steht in jeder Beziehung weit hinter dem Morphin zurück.<sup>3</sup> Die geringste tödliche Dosis beträgt beim Kaninchen 0,09 g auf das Körperkilo.

Den gleichen Einfluß wie die Einführung eines aliphatischen Alkyls hat die eines aromatischen: die Morphinwirkung wird abgeschwächt.

Der Morphinbenzyläther,  $(\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{O}) \text{C} \begin{array}{l} \diagup \text{N} \cdot \text{CH}_3 \\ \diagdown \text{OH} \\ | \text{O} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{C}_6\text{H}_5 \end{array}$ , wirkt stärker als Kodein und der Äthyläther und hat eine starke depressive Wirkung auf das Herz.<sup>4</sup> Ebenso wirkt er stark kontrahierend auf die Bronchiolarwand. Gleich dem Kodein lindert er den Hustenreiz. Das salzsaure

1) A. Mayor et B. Wiki, La Chloréthyl-morphine et l'Isopropyl-morphine comparées à la morphine et à ses dérivés usuels. Arch. intern. de Pharm. et de Thérap. 21, 477 (1911).

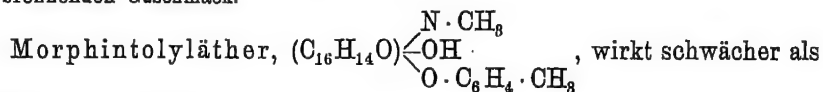
2) A. Mayor et B. Wiki, L'allylmorphine. Exposé de ses effets pharmacodynamiques, Rev. méd. de la Suisse rom. 35, 1 (1915).

3) Mayor und Wiki, l. c. s. Anm. 1.

4) A. Mayor, Experimentelle Beiträge zur Kenntnis einiger Morphinderivate, Therap. Monatsh. 17, 223 u. 281 (1903). — A. Lippens, Contribution à l'étude de la péronine, Arch. intern. de Pharm. et de Thérap. 18, 203 (1908).

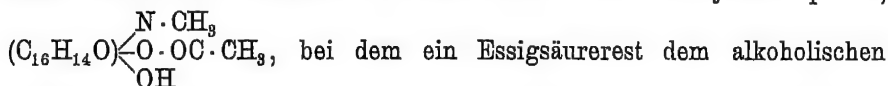
Salz ist als Peronin in die Praxis eingeführt worden.<sup>1</sup> Wegen der starken Herzwirkung hat aber seine Anwendung mit Vorsicht zu geschehen.

Dosen: 0,02 bis 0,04 g. Das Produkt ist in Wasser schwer löslich und hat einen stark brennenden Geschmack.

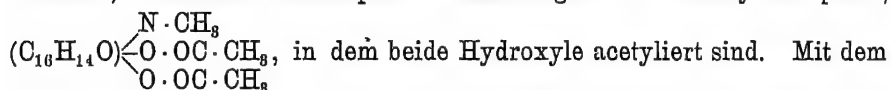


die Benzylverbindung.

Im Gegensatz zu den Ätherverbindungen des Morphins sind seine Ester narkotisch wirksamer als es selbst. 3-Acetylmorphin,



Hydroxyl angegliedert ist, übertrifft an Wirksamkeit (in allen ihren Effekten) bedeutend das Morphin. Dasselbe gilt für Diacetylmorphin,



Betäubungsvermögen nimmt aber auch die Einwirkung auf das Herz und die Atmung zu. Namentlich wird letztere geschädigt, die Atemzüge werden verlangsamt und vertieft.<sup>2</sup> Es hat starke bronchokonstriktorische Wirkung.

Die geringste tödliche Dosis beträgt für das Kaninchen 0,02 g pro Körperkilo subkutan.

Diacetylmorphin ist in Form seines salzsauren Salzes unter der Marke Heroin in den Arzneischatz aufgenommen worden.

Es ist in Wasser und verdünntem Alkohol löslich und von bitterem Geschmack. Durch längeres Erwärmen mit Wasser, sowie durch Erhitzen mit Mineralsäuren wird es unter Abspaltung von Essigsäure verseift. Es hat keine Vorzüge vor dem Morphin. Wegen seiner schädlichen Wirkung auf die Atmung und das Herz ist es mit Vorsicht zu gebrauchen. Dosis: 0,003 bis 0,005 g. Es bewirkt wie Morphin Euphorie, darum birgt es die Gefahr des Mißbrauchens (Heroinismus) in sich.

1) Schröder, Über den Husten der Phthisiker und die therapeutische Verwendbarkeit des Peronins gegen denselben, Therap. Monatshefte (1897) 4. — M. Ebersson, Peronin, ein neues Sedativum, ebenda (1897). — A. Pierant, Quelques expériences sur l'action physiologique de la péronine, Ann. de la soc. roy. des sciences méd. et natur. de Bruxelles 8, 193 (1899). — A. Mayor, La péronine, son action sur la toux, Rev. méd. de la Suisse rom. 18, 315 (1898).

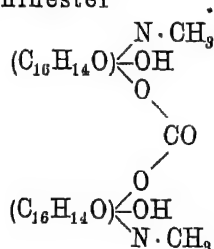
2) v. Mering, Physiologische und therapeutische Untersuchungen über die Wirkung einiger Morphinderivate, Mercks Jahresber. (1898) 5. — E. Harnack, Über die Giftigkeit des Heroins (Diacetylmorphin), Münch. med. Wochenschr. (1899) 881. — C. G. Santesson, Einige Versuche über die Atmungswirkung des Heroins, Skand. Arch. f. Physiol. 10, 181 (1900). — Stockmann und Dott, l. c. s. S. 564, Anm. 3. — H. Dreser, Über den experimentellen Nachweis der Vertiefung und Verlangsamung der Atemzüge nach therapeutischen Heroingaben, Pflügers Arch. 80, 86 (1900). — Derselbe, Über die Wirkung einiger Derivate des Morphins auf die Atmung, Ebenda 72, 485 (1898). — Derselbe, Pharmakologisches über einige Morphinderivate, Therap. Monatsh. (1898) 509. — Winternitz, l. c. s. S. 564, Anm. 4.

Wie Acetyl- und Diacetylmorphin verhalten sich die höheren Derivate. Von diesen sind geprüft worden Propionyl- und Dipropionyl-, Diisobutyryl-, Divaleryl-, Benzoyl- und Dibenzoylmorphin. Sie unterscheiden sich dynamisch nicht wesentlich von der Acetyl- und Diacetylverbindung. Sie übertreffen alle das Morphin an Wirkungsintensität und schädigen das Herz und die Atmung.<sup>1</sup>

Die stärkere Wirksamkeit des acidylierten Morphins im Vergleich zum Nichtsubstituierten ist beachtenswert, da Veresterung aromatischer Hydroxylverbindungen eine Abnahme der Wirkungskraft nach sich zieht. Der Grund dafür liegt wohl darin, daß es sich hier um ein alkoholisches Hydroxyl handelt.

Den gleichen Einfluß wie organische haben anorganische Säurereste, vorausgesetzt, daß sie im Organismus abspaltbar sind. Doch fehlt ihnen die für organische Säurereste charakteristische verstärkende Wirkung.

Kohlensäuremorphinester



weicht in seiner Wirkungsintensität vom Morphin so gut wie nicht ab.

Wird in das Morphinmolekül eine freie Säuregruppe eingeführt, so nimmt, wie das allgemein der Fall ist, die Wirksamkeit bedeutend ab. Morphoxylessigsäure hat nur äußerst schwache narkotische Kraft, weit weniger als etwa Kodein. 1 g der Säure peroral verabreicht ruft an mittelgroßen Kaninchen nur einen kurz vorübergehenden Zustand von Abstumpfung der Großhirnfunktionen hervor.<sup>2</sup> Dasselbe tut 0,1 g der Säure bei intravenöser Zufuhr.

Desgleichen sind Morphoxypropionsäure und Morphoxybuttersäure sehr wenig wirksam. Die geringe Wirksamkeit ist vielleicht auf die Abspaltbarkeit der Säuregruppe zurückzuführen. Ist der Säurerest schwer abspaltbar, so bleibt jede Wirkung aus. Morphin-

schwefelsäure,  $(\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{O}) \begin{array}{c} \text{N} \cdot \text{CH}_3 \\ \diagup \\ \text{C} \text{---} \text{OH} \\ \diagdown \\ \text{O} \cdot \text{SO}_2 \cdot \text{OH} \end{array}$ , ist hypnotisch unwirksam.<sup>3</sup>

Dagegen hat sie in sehr großen Dosen beim Tier Krampfwirkung.<sup>4</sup> Sie

1) J. v. Mering, l. c. s. S. 567, Anm. 2.

2) A. Barnes, l. c. s. S. 559, Anm. 2.

3) Stolnikow, Über die Bedeutung der Hydroxylgruppe (OH) in einigen Giften, Zeitschr. f. physiol. Chem. 8, 235 (1884).

4) H. Becker, l. c. s. S. 562, Anm. 3.



steht somit den Kodeinen nahe, mit denen sie den Verschuß des phenolischen Hydroxyls gemein hat, ist aber weniger wirksam als jene.

Werden die Säuregruppen alkyliert, so kehrt die Wirksamkeit wieder zurück. Morphinkohlensäuremethylester (resp. -äthyl-, -propyl- und -amylester sind so wirksam wie Morphin. Für den praktischen Gebrauch eignen sie sich nicht, weil sie wenig beständig und nicht haltbar sind. Für Säuger und Frösche sind sie heftige Krampfgifte.<sup>1</sup>

Weit beständiger ist der Acetylmorphinkohlensäureäthylester,  $(C_{10}H_{14}O) \begin{matrix} N \cdot CH_3 \\ \diagup \\ O \cdot CO \cdot CH_3 \\ \diagdown \\ O \cdot COO \cdot C_2H_5 \end{matrix}$ . Doch hat er sich in der Praxis nicht eingebürgert.

Morphoxylessigsäuremethyl- und -äthylester, Morphoxypropionsäure- und Morphoxybuttersäureäthylester<sup>2</sup> haben keine narkotische, sondern nur Krampfwirkung. Nur beim Frosch ist eine kurze und leichte initiale Narkose zu beobachten. Die wirksame Dosis liegt für den Frosch bei 0,001 bis 0,002 g endolymphal, für das Säugetier (Kaninchen) bei 0,01 bis 0,03 g subkutan und 0,001 bis 0,002 g intravenös. Es treten heftige Krämpfe der gesamten Körpermuskulatur auf, außerdem ist die Reflextätigkeit gesteigert. Peroral sind sie unwirksam, weil sie im Darmkanal gespalten werden.

Brommorphin wirkt narkotisch, setzt aber die Atmung herab.<sup>3</sup>

Dasselbe gilt für Chlormorphin.<sup>3</sup>

Doppelthydriertes Morphin, Dihydromorphin<sup>4</sup>,  $(C_{16}H_{16}O) \begin{matrix} N \cdot CH_3 \\ \diagup \\ OH \\ \diagdown \\ OH \end{matrix}$ , besitzt narkotische Wirkung, doch nur von verhältnismäßig kurzer Dauer.<sup>5</sup> Es wirkt stärker konvulsivisch als Morphin und zeigt dementsprechend größere Toxizität.<sup>6</sup>

Das zweifach acetylierte Produkt, das Diacetyldihydromorphin, wirkt ziemlich gleich. Es ist unter dem Namen Paraladin in den Handel eingeführt worden.<sup>7</sup>

Im Gegensatz hierzu soll das Dihydrokodein (ein Kodein, in dem die hydrozyklische Doppelbindung gelöst ist) dem Kodein überlegen sein. Es wirkt mehr morphinähnlich (narkotisch) und stärker als Kodein

1) A. Barnes, l. c. s. S. 559, Anm. 2.

2) A. Barnes, l. c. s. S. 599, Anm. 2.

3) H. Stursberg, Über die Einwirkung einiger Abkömmlinge des Morphins auf die Atmung, Arch. internat. de Pharm. et de Thérap. 4, 325 (1898).

4) L. Oldenberg, Über Hydromorphin, Ber. d. deutsch. chem. Ges. 44, 1829 (1911).

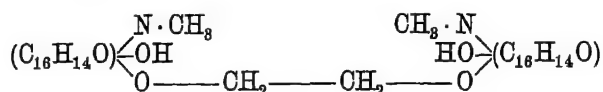
5) O. Loeb, Karlsruher Naturforscherversammlung (1912). — K. Kolb, Klinische Erfahrungen mit neuen Ersatzpräparaten des Morphins: Dihydromorphin und Diacetyldihydromorphin (Paraladin), Deutsch. med. Wochenschr. (1915) 846.

6) A. Monod, Contribution à l'étude pharmacodynamique de la dihydromorphine, Thèse, Genf 1919.

7) K. Kolb, l. c. s. Anm. 5.

auf das Hustenzentrum, auch weniger krampferregend bei Tieren. Es ist als saures weinsaures Salz unter dem Namen Parakodin im Handel und ist ein gutes Hustenmittel.

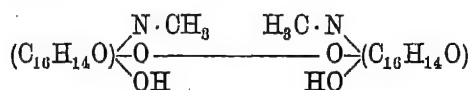
Der durch Kuppelung zweier Morphinmoleküle mittels einer Äthylenkette entstandene Dimorphinäthylenäther,



ist für den Frosch sehr giftig, für Warmblüter aber einschließlich des Menschen so gut wie indifferent. Dagegen ist der im übrigen gleich gebaute, aber eine längere verbindende Kette besitzende Dimorphin-pentamethylenäther,  $R-O(CH_2)_5O-R$ , wie Versuche am Kaninchen dargetan haben, besonders auf die Atmung sehr wirksam. Wie für Heroïn genügen schon 0,006 g intravenös auf das Körperkilo um beim Kaninchen Tod durch Atemlähmung herbeizuführen. Beim Hunde verursachen schon 0,05 g subkutan Nausea, Erbrechen und leichte Schläfrigkeit, nicht aber Narkose. Am Frosch zeigt sich ein Überwiegen der lähmenden Wirkung. Auf den isolierten Darm hat er einen ausgesprochenen lähmenden Einfluß.

Der Unterschied zwischen Dimorphinäthylenäther und Dimorphin-pentamethylenäther ist frappant. Er ist wohl durch die leichtere Angreifbarkeit der Pentamethylenkette im Vergleich zum Äthylen im Organismus bedingt.

Das unter Austritt eines Moleküls Wasser durch Verkettung zweier Morphinmoleküle am Sauerstoff entstandene Oxydimorphin (Dehydromorphin), der Morphinäther des Morphins,



das Pseudomorphin, ist ebenfalls unwirksam.<sup>1</sup>

Hydroxykodein, das sich vom Kodein durch den Mehrbesitz eines Sauerstoffs unterscheidet, kommt qualitativ dem Kodein gleich, steht ihm aber quantitativ nach.<sup>2</sup>

Wird im Morphin die N-Methylgruppe entfernt, so nimmt seine Wirksamkeit ab. Normorphin,  $(C_{16}H_{14}O) \begin{array}{c} \text{NH} \\ \diagup \text{OH} \\ \diagdown \text{OH} \end{array}$ , ist in jeder Hinsicht weniger wirksam als Morphin. Dosen von 0,05 g intravenös bewirken

1) W. v. Schroeder, l. c. S. 564, Anm. 2.

2) J. R. C. Greenlees, The action of Hydroxy-codeine, Journ. of Pharm. and exp. Therap. 4, 109 (1913).

beim Kaninchen keine Allgemeinnarkose, ebenso sind Dosen, die von Morphin am Frosch Kramp fzustand erzeugen (0,04 g) ohne wesentliche Wirkung.<sup>1</sup>

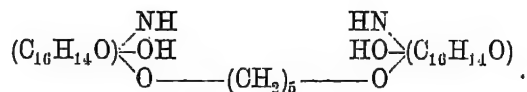
Das statt des Imidwasserstoffs eine Cyangruppe enthaltende Normorphincyanid,  $(C_{16}H_{14}O) \begin{smallmatrix} \text{N} \cdot \text{CN} \\ \diagup \text{OH} \\ \diagdown \text{OH} \end{smallmatrix}$ , ist in Dosen bis 0,06 g pro Kilo intravenös beim Kaninchen in jeder Beziehung indifferent.

Das gleiche gilt für Aminocyannormorphin,  $NH_2 \cdot (C_{16}H_{13}O) \begin{smallmatrix} \text{N} \cdot \text{CH} \\ \diagup \text{OH} \\ \diagdown \text{OH} \end{smallmatrix}$ .

Wie sich N-Äthyl- oder N-Propylnormorphin, also ein Morphin mit einer Äthyl-, bzw. Propylgruppe an Stelle des Methyls verhält, ist meines Wissens noch nicht untersucht.

Das entmethylierte Dihydromorphin, Dihydronormorphin,  $(C_{16}H_{16}O) \begin{smallmatrix} \text{NH} \\ \diagup \text{OH} \\ \diagdown \text{OH} \end{smallmatrix}$ , bewirkt eine noch kürzer dauernde Narkose als die methylhaltige Verbindung. Gegenüber dieser geringen Wirkung auf das Sensorium ist es interessant, daß das Präparat die fieberhaft gesteigerte Temperatur energisch beeinflußt. Damit in Übereinstimmung steht seine ausgesprochene depressive Wirkung auf den Blutdruck. Auch auf die Atmung hat es einen deutlichen Einfluß.

#### Pentamethyldinormorphin



wirkt schwächer als die methylierte Verbindung. Das Lähmungsvermögen des methylierten Körpers gegenüber dem isolierten Darm hat es beibehalten.

Norkodein,  $(C_{16}H_{14}O) \begin{smallmatrix} \text{NH} \\ \diagup \text{O} \cdot \text{CH}_3 \\ \diagdown \text{OH} \end{smallmatrix}$ , steht dynamisch hinter dem Kodein

zurück. 0,06 g auf das Körperkilo rufen beim Kaninchen noch keine Erscheinungen hervor, während Kodein in Dosen von 0,2 g auf das Kilo schon Krämpfe erzeugt. Etwas deutlicher treten die Erscheinungen am Frosch hervor.

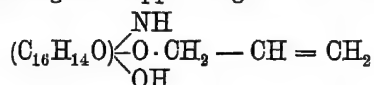
Das Verhalten des Normorphinäthyläthers,  $(C_{16}H_{14}O) \begin{smallmatrix} \text{NH} \\ \diagup \text{O} \cdot C_2H_5 \\ \diagdown \text{OH} \end{smallmatrix}$ , ist nicht untersucht. Ein höheres Homologe, der Normorphinamyl-

1) H. Heimann, Pharmakologische Untersuchung über Normorphinderivate, Zeitschr. f. exp. Path. u. Therap. 17, 342 (1915).

äther,  $(C_{16}H_{14}O) \begin{smallmatrix} NH \\ \diagdown \\ O \cdot C_6H_{11} \\ \diagup \\ OH \end{smallmatrix}$ , ist nur auf sein Verhalten gegenüber dem

Kreislauf und der Respiration geprüft. Während Morphin keine wesentlichen Zirkulationsstörungen verursacht, werden solche durch Normorphinamyläther in sehr ausgesprochener Weise erzeugt. Schon 0,005 g auf das Körperkilo bewirken beim Kaninchen minutenlang andauernde Drucksenkung. Die Respirationsgröße und Respirationsfrequenz werden verringert, aber weniger als durch eine gleiche Morphindosis.

Der eine ungesättigte Gruppe tragende Normorphinallyäther,



macht selbst in den relativ großen Dosen von 0,7 g auf das Körperkilo intravenös beigebracht keine namhaften Erscheinungen.<sup>1</sup> Er unterscheidet sich also wesentlich von der entsprechenden Morphinverbindung, die eine ausgesprochene depressive Wirkung auf den Blutdruck hat.

Wird im Kodeinmolekül die N-Methylgruppe durch andere Radikale ersetzt, so resultieren sehr verschieden wirksame Produkte. N-Äthyl-

norkodein oder Isodionin,  $(C_{16}H_{14}O) \begin{smallmatrix} N \cdot C_2H_5 \\ \diagdown \\ OH \\ \diagup \\ O \cdot CH_3 \end{smallmatrix}$ , also das höhere Homo-

loge des Kodeins, ist merkwürdigerweise so gut wie indifferent am Kaninchen. Das gleiche gilt für das hydroxylierte Produkt, das Oxy-

äthylnorkodein,  $(C_{16}H_{14}O) \begin{smallmatrix} N \cdot C_2H_5 \cdot OH \\ \diagdown \\ OH \\ \diagup \\ O \cdot CH_3 \end{smallmatrix}$ , und den Essigsäureäthyl-

ester des Norkodeins,  $(C_{16}H_{14}O) \begin{smallmatrix} N \cdot CH_2 \cdot COO \cdot C_2H_5 \\ \diagdown \\ OH \\ \diagup \\ O \cdot CH_3 \end{smallmatrix}$ .

Propylnorkodein,  $(C_{16}H_{14}O) \begin{smallmatrix} N \cdot C_3H_7 \\ \diagdown \\ OH \\ \diagup \\ O \cdot CH_3 \end{smallmatrix}$ , verursacht vorübergehende Respiationsbeschleunigung. Auch besitzt es deutlich lähmende Wirkung auf den isolierten Darm.

Benzylnorkodein,  $(C_{16}H_{14}O) \begin{smallmatrix} N \cdot CH_2 \cdot C_6H_5 \\ \diagdown \\ OH \\ \diagup \\ O \cdot CH_3 \end{smallmatrix}$ , ist sowohl beim Kaninchen wie beim Frosch wirkungslos.

Acetophenonnorkodein,  $(C_{16}H_{14}O) \begin{smallmatrix} N \cdot CH_2 \cdot CO \cdot C_6H_5 \\ \diagdown \\ OH \\ \diagup \\ O \cdot CH_3 \end{smallmatrix}$ , verursacht geringe Respiationsverlangsamung und leichte schnell vorübergehende Narkose.

1) J. Pohl, Über das N-Allylnorkodein, einen Antagonisten des Morphins, Zeitschr. f. exp. Path. u. Therap. 17, 370 (1915).

N-Allylnorkodein,  $(C_{16}H_{14}O) \begin{smallmatrix} N \cdot CH_2 - CH = CH_2 \\ \diagup \text{OH} \\ \diagdown O \cdot CH_3 \end{smallmatrix}$ , verursacht beim

Tier keine Narkose in Dosen, in denen Morphin ausgesprochene Schlafsucht erzeugt. In großen Dosen löst es deutliche Erregungserscheinungen aus, verhält sich also wie Kodein. Das Tier wird unruhig, bekommt Krämpfe und atmet sehr rasch. Die Substanz besitzt überhaupt eine ausgesprochene erregende Wirkung auf die Atemtätigkeit. Auch die durch Morphin geschädigte Atmung wird durch kleine Gaben Allylnorkodein kräftig angeregt.<sup>1</sup>

Dihydronorkodein,  $(C_{10}H_{16}O) \begin{smallmatrix} NH \\ \diagup \text{OH} \\ \diagdown O \cdot CH_3 \end{smallmatrix}$ , ist gegenüber dem Zentral-

nervensystem so gut wie indifferent, dagegen hat es eine depressive Wirkung auf den isolierten Darm.

N-Allyldihydronorkodein,  $(C_{16}H_{16}O) \begin{smallmatrix} N \cdot C_3H_5 \\ \diagup \text{OH} \\ \diagdown O \cdot CH_3 \end{smallmatrix}$ , wirkt dem Allylnorkodein qualitativ gleich, wenn auch etwas schwächer.

Aminonorkodein,  $NH_2 \cdot (C_{16}H_{18}O) \begin{smallmatrix} NH \\ \diagup \text{O} \cdot CH_3 \\ \diagdown OH \end{smallmatrix}$ , hat sich in den verwendeten Dosen als wirkungslos erwiesen. Desgleichen Hydrazinnorkodein,  $(C_{16}H_{14}O) \begin{smallmatrix} N - NH_2 \\ \diagup \text{O} \cdot CH_3 \\ \diagdown OH \end{smallmatrix}$ . Nordionin,  $(C_{16}H_{14}O) \begin{smallmatrix} NH \\ \diagup \text{OH} \\ \diagdown O \cdot C_2H_5 \end{smallmatrix}$ , hat keine wesentliche Wirkung.

Die durch Vertauschen einer Hydroxylgruppe gegen ein Atom Chlor entstehenden Chloromorphide — man unterscheidet, je nachdem das eine oder andere Hydroxyl ersetzt ist, ein  $\alpha$ - oder ein  $\beta$ -Chloromorphid —

$(C_{10}H_{14}O) \begin{smallmatrix} N \cdot CH_3 \\ \diagup \text{OH} \\ \diagdown Cl \end{smallmatrix}$ , zeigen im wesentlichen verstärkte Morphinwirkungen.

d. h. neben dem Analgesievermögen sind auch der Einfluß auf die Atmung und das Herz und die Krampfwirkung gesteigert.<sup>2</sup> Chloromorphide verhalten sich also wie acidyliertes Morphin. Chemisch sind sie als Salzsäureester des Morphins aufzufassen. Die optisch aktivere  $\alpha$ -Base wirkt stärker als die weniger aktive  $\beta$ -Base.

1) J. Pohl, l. c. S. 572, Anm. 1.

2) E. Harnack und H. Hildebrandt, Über die Wirkungen der Chloromorphide. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 65, 38 (1901). — Dieselben, Über unzuverlässige moderne Handelspräparate des Apomorphins, Münch. med. Wochenschr. (1910) 20. — Dieselben, Über das  $\beta$ -Chloromorphid als Begleiter und Antagonisten des Apomorphins, ebenda, (1910) 1715.

Die letalen Dosen liegen erheblich über den energisch wirksamen, so daß Versuchstiere sich selbst nach gefahrdrohenden Erscheinungen auffallend rasch erholen. Rasch tödlich wirken beim Kaninchen erst 0,2 g auf das Körperkilo. Man gewinnt den Eindruck, als ob die Warmblüter die Base relativ schnell zerstören.

Bemerkt mag werden, daß die Chloromorphide ausgesprochene antiemetische Wirkung haben. Sie unterdrücken die Wirkung des Apomorphins. Sie übertreffen auch in dieser Eigenschaft das nicht chlorierte Morphin.

Bei Fröschen bewirken 0,005—0,010 g gesteigerte Erregbarkeit, unter Umständen auch Streckkrämpfe, und darauf Lähmung, aus welcher die Tiere sich vollständig erholen können. Sie sind also in dieser Richtung erheblich wirksamer als Morphin.

Beim Menschen steht Chloromorphid in Betreff der sedativen und analgetischen Wirkung hinter dem Morphin zurück, übertrifft es aber nach anderer Richtung. 0,005 der  $\alpha$ -Verbindung riefen in einem Versuch subkutan injiziert schon nach 10 Minuten einen Zustand von völligem Sistieren der Atmung, Muskelstarre, Kieferkrampf, totaler Bewußtlosigkeit und hochgradiger Cyanose hervor, der in hohem Grade lebensbedrohend war und nur durch energische Einleitung künstlicher Atmung überwunden wurde.<sup>1</sup>

Chlorokodeid<sup>2</sup>, das Analogon des Chloromorphid, zeigt verstärkte Kodeinwirkung.

Dimethylaminokodein,  $(C_{16}H_{14}O) \begin{matrix} N \cdot CH_3 \\ \diagup \quad \diagdown \\ N(CH_3)_2 \\ \diagdown \quad \diagup \\ O \cdot CH_3 \end{matrix}$ , sowie Diaethylaminokodein, welche an Stelle des alkoholischen Hydroxyl die  $N(CH_3)_2$ - resp.  $N(C_2H_5)_2$ -Gruppe enthalten, wirken bei Tieren heftig krampferregend (nicht narkotisch), verhalten sich also wie Kodein nur stärker.<sup>3</sup>

Die durch Angliederung von Halogenalkylen erhaltenen Morphiniumbasen sind narkotisch bedeutend weniger wirksam als die tertiäre Verbindung. Dasselbe gilt für die Kodeiniumbasen.

Eukodin, ein Kodeinbrommethylat, ist für Tiere bedeutend ungiftiger als Kodein. Die sedative Wirkung ist auf etwa die Hälfte herabgesetzt.<sup>4</sup>

Wird im Morphinmolekül der Chinolinring gesprengt, so geht die Morphinwirkung verloren.

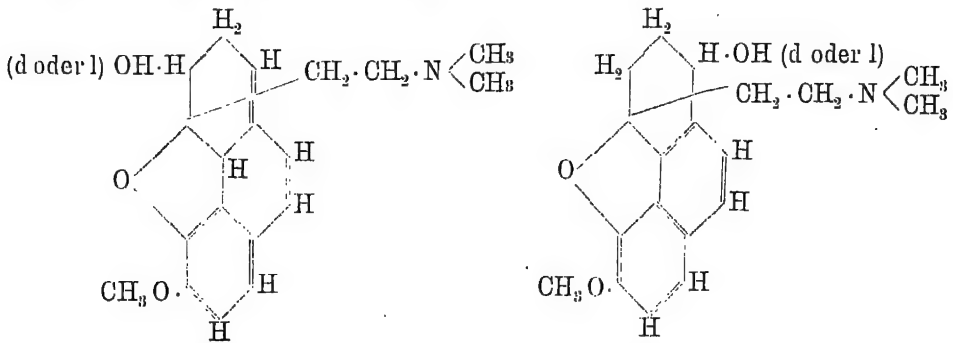
1) E. Harnack und H. Hildebrandt, l. c. s. S. 573, Anm. 2.

2) Dott und Stockmann, l. c. s. S. 564, Anm. 3.

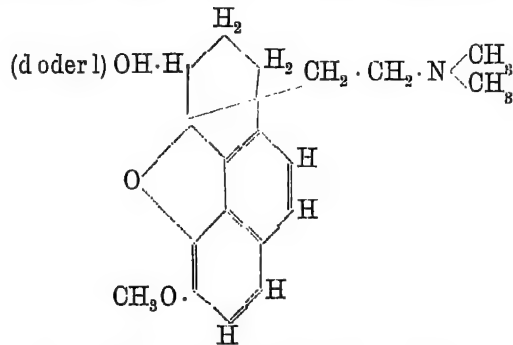
3) H. Heimann, l. c. s. S. 571, Anm. 1.

4) A. Schütze, Med. Klinik (1905), Nr. 9.

Von den so entstandenen Methylmorphimethinen sind sechs Isomere bekannt, teils Struktur-, teils Stereoisomere. Sie werden durch folgende Formelbilder ausgedrückt:



$\alpha$ - und  $\gamma$ -Methylmorphimethin  $\epsilon$ - und  $\zeta$ -Methylmorphimethin



$\beta$ - und  $\delta$ -Methylmorphimethin.

Der Unterschied erklärt sich aus der verschiedenen Lage der Doppelbindung und der alkoholischen Hydroxylgruppe.

Unter ihnen ist das  $\alpha$ -Methylmorphimethin am besten untersucht.<sup>1</sup> Es unterscheidet sich dynamisch wesentlich vom Morphin, indem es beim Warmblüter weder schmerzstillend, noch schlafmachend wirkt, auch läßt es die Pupillen unverändert und setzt im Gegensatz zu jenem den Blutdruck und die Herztätigkeit herab. Mit dem Morphin gemein hat es dagegen die lähmende Wirkung auf das Atemzentrum und zwar besitzt es sie in noch höherem Grade als jenes.

Bemerkenswert ist, daß es gegenüber dem Frosch die narkotische Wirkung des Morphins beibehalten hat<sup>2</sup>, auch wirkt es reflexsteigernd und tetanisierend.

1) Heinz, s. bei L. Knorr, Ber. d. deutschen chem. Ges. 27, 1150; Kionka, s. bei L. Knorr, Ber. d. deutschen chem. Ges. 35, 3153.

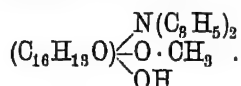
2) H. Kögel, Über das pharmakologische Verhalten der Methylmorphimethine, Arch. intern. de Pharmacodyn et de Thérap. 19, 5 (1909).

Die Isomeren wirken der  $\alpha$ -Verbindung gleich, nur schwächer, etwa halb so stark.

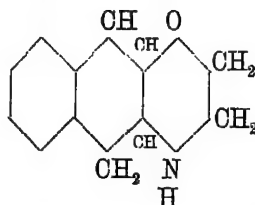
Das Verhalten des Morphemethin zeigt uns, daß der Phenanthrenkern an und für sich nicht das ausschlagende Moment für die Morphinwirkung darstellt, sondern daß dem stickstoffhaltigen Ringsystem eine bedeutende Rolle dabei zufällt. Die Wirkung auf den Blutdruck und die Herztätigkeit dürfte eine Funktion der angegliederten Amin-kette sein.

Im Gegensatz zum Methylmorphimethin ist das Allylmorphimethin,  $(C_{16}H_{19}O) \begin{matrix} \text{NH} \cdot C_3H_5 \\ \text{O} \cdot CH_3 \\ \text{OH} \end{matrix}$ , auf die Respiration und den Blutdruck wenig wirksam.<sup>1</sup>

Das Gleiche gilt für das Diallylmorphimethin

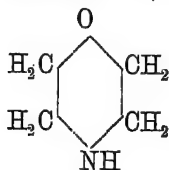


In Betreff des soeben gesagten über die Bedeutung des Chinolinringes für das Zustandekommen der Morphinwirkung, ist interessant, daß Verbindungen, welche den von Knorr beschriebenen Naphthalanmorpholinkern enthalten, der nach diesem Autor eine Kondensation von Tetrahydronaphthalin mit Morpholin darstellt,



sich beim Menschen als schlafbringend erwiesen haben.<sup>2</sup>

Hier wäre eine chinolinähnliche Verbindung vorhanden, mit außerdem einem Sauerstoffatom als Ringglied. Leider sind die Resultate nur summarisch mitgeteilt. Zu bemerken ist, daß weder Morpholin



als solches, noch andere Morpholinderivate morphinähnliche Wirkung haben.<sup>3</sup>

1) J. Pohl, l. c. s. S. 572, Anm. 1.

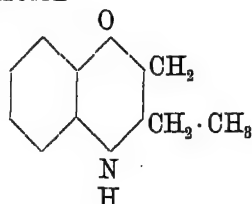
2) Knorr, Annal. der Chem. **307**, 171 (1899).

3) L. Knorr, Synthesen in der „Oxazinreihe“, Ber. d. deutschen chem. Ges. **22** 2081 (1889).



In der Knorr'schen Base ersetzt also gewissermaßen der Naphthalinkern den Phenanthrenring des Morphins.

### Methylphenmorpholin



wirkt in vitro hämolysierend und methämoglobinbildend. Es besitzt kein narkotisches Vermögen.<sup>1</sup> Auf die Katze wirkt es in den verwendeten Dosen nicht exzitierend. Bei größeren tötet es unter schwerer Blutdissolution.

Das durch den Entzug eines Moleküls Wasser aus Morphin entstehende Apomorphin hat vor allem erregende Eigenschaften. Schon in kleinsten Dosen reizt es beim Menschen das an der Basis des Gehirns gelegene, den Brechakt auslösende Zentrum, das sog. Brechzentrum.<sup>2</sup> In etwas größeren erregt es die Zentren der Großhirnrinde und verursacht beim Tier psychische und motorische Unruhe bzw. Krämpfe, denen Lähmung folgen kann.<sup>3</sup> Die psychomotorische und motorische Wirkung läßt sich besonders gut beim Kaninchen beobachten, dem die Fähigkeit des Brechens abgeht. Auf wenige Milligramme zeigt es starken Bewegungsdrang, Nagelust und Zähneknirschen. Auch auf das Atemzentrum wirkt Apomorphin stark erregend ein. Man hat bei tief narkotisierten Hunden die Atemfrequenz unter seinem Einflusse auf das Achtfache steigen sehen. Bei Kaninchen folgt der starken Exzitation Lähmung der Atemtätigkeit. Beim Frosch bewirkt Apomorphin in Dosen von 0,01—0,02 g allgemeine und Muskellähmung, ohne daß es zu gesteigerter Erregbarkeit oder Krampfbildung kommt.<sup>4</sup> Diese Wirkung rührt von einer direkten Beeinflussung der Muskelsubstanz, einschließlich der des Herzens her, deren Erregbarkeit herabgesetzt bis total aufgehoben wird.

Vergleicht man die Wirkung des Apomorphins mit der des Morphins, so fällt vor allem das starke Erregungsvermögen des ersteren auf. Diese Eigenschaft ist dem Morphin nicht fremd, auch die im mensch-

1) H. Becker, l. c. s. S. 562 Anm. 3.

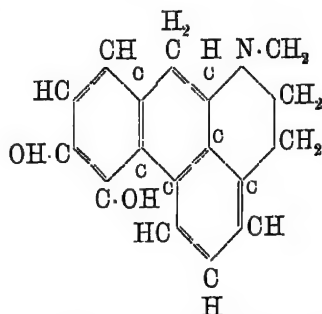
2) E. Harnack, Über schlimme Zufälle bei der Apomorphinanwendung und über die Beziehungen zwischen Würgakt und Muskellähmung, Münch. med. Wochenschr. (1908) Nr. 36.

3) E. Harnack, Über die Wirkung des Apomorphins am Säugetier und am Frosch, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 2, 254 (1874).

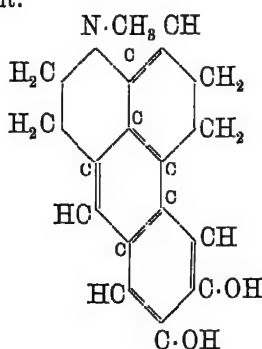
4) Die Angabe T. Hattoris, [Über die Wirkung des Apomorphins auf die Reflexfunktion des Frosches, Arch. intern. de Pharmacod. 20, 57 (1910)], wonach Apomorphin reflektorische Krämpfe hervorrufen soll, beziehen sich auf mit Chloromorphid verunreinigtes Apomorphin (E Harnack und H. Hildebrandt, l. c. s. S. 573, Anm. 2).

lichen Vergiftungsbild so stark in den Vordergrund tretende Brechwirkung geht ihm nicht ab, doch stehen beide in einem ganz anderen Verhältnis zur Gesamtwirkung als dies beim Apomorphin der Fall ist.

Letzterem wird nach Pschorr<sup>1</sup> eine wesentlich andere Konstitution als dem Morphin zugeschrieben, die durch folgendes Formelbild veranschaulicht wird:



Von Harnack und Hildebrandt<sup>2</sup> wird ihm dagegen „auf Grund von Betrachtungen über den Phenanthrenkern und unter Bezugnahme auf Untersuchungen von Vahlen“<sup>3</sup> eine dem Morphin ähnliche Zusammensetzung zuerkannt:



Diese Formel trägt jedoch der optischen Aktivität des Apomorphins nicht Rechnung, da sie kein asymmetrisches Kohlenstoffatom enthält.

Die brechenenerregende Wirkung des Apomorphins steht mit dem Freisein der beiden Phenolhydroxyle in Zusammenhang, denn nach halbseitiger Alkylierung ist sie nur noch sehr schwach und nach völligem Verschuß, sei es durch Alkylierung oder Acidylierung, fehlt sie ganz.<sup>4</sup>

1) Pschorr, Jäckel and Fecht, Ber. d. deutschen chem. Ges. **35**, 4377 (1903) und **40**, 1984 (1907).

2) E. Harnack und H. Hildebrandt, Über verschiedene Wirksamkeit von Apomorphinpräparaten und über das pharmakologische Verhalten von Apomorphinderivaten (Euporphin usw.), Arch. f. exp. Path. u. Pharm. **61**, 843 (1909).

3) E. Vahlen, Die chemische Konstitution des Morphins in ihrer Beziehung zur Wirkung. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. **47** 368 (1902) und 2. Mitteilung **50**, 123 (1903).

4) Michaelis, Klin.-therap. Wochenschr. (1904) 660. — Kaminer, Festschr. f. Salkowski, 205 (zit.).

Apomorphin wird in der Therapie als Brechmittel, in kleinen Dosen als Expektorans verwendet.

Die freie Base ist ein schneeweißer, amorpher Körper, welcher an der Luft grün wird. In Wasser ist er schwer, in Alkohol und Äther leicht löslich. Die alkalische Lösung schwärzt sich an der Luft. Das Dihydrochlorid der Base kristallisiert in Prismen. Dosis des salzsauren Salzes als Emetikum: 0,005—0,01 g in subkutaner Injektion; als Hypnotikum 0,002 g subkutan.

Es muß erwähnt werden, daß das Apomorphin des Handels emetisch nicht immer gleich stark wirkt, woraus man geschlossen hat, daß es mehrere Apomorphine gebe.<sup>1</sup> Vielleicht handelt es sich um verschiedene Ortsisomere in Bezug auf die Hydroxylgruppen. Andererseits ist erwiesen, daß bei der Darstellung des Apomorphins durch Salzsäure es zur Bildung von Chloromorphiden kommt und daß diese die emetische Kraft des Apomorphins bedeutend herabsetzen.

Dibenzoylapomorphin hat keine emetische Wirkung.<sup>2</sup> Beim Hunde sind 0,015 g subkutan ohne jede Wirkung, während schon 0,0005 g Apomorphin Erbrechen erzeugen. Es scheint, daß die Deckung der beiden Hydroxyle die emetische Wirkung vernichtet.

Das am Sauerstoff methylierte Derivat des Apomorphins, das Apokodein, hat keine emetischen Eigenschaften mehr.<sup>3</sup> Dafür erhöht es den Tonus der Magen- und Darmmuskulatur und bewirkt Steigerung der Darmperistaltik.<sup>4</sup> Ebenso steigert es die automatischen Kontraktionen der Harnblase, resp. bringt sie zur Kontraktion. Diese Wirkungen können als parasympathomimetische (oder auch sympathoparalytische) Effekte (s. S. 351) aufgefaßt werden.<sup>5</sup> Doch beschleunigt es die Herzschlagfolge und lähmt den konstriktorischen Apparat der peripheren Arterien, vermindert also den Blutdruck. (Nach Apokodeindarreichung vermag auch Adrenalin den Blutdruck nicht mehr zu erhöhen, setzt ihn sogar herab.<sup>6</sup>) Daraus hat man auf eine lähmende Wirkung des Sympathikus, resp. der sympathischen Ganglien geschlossen.<sup>7</sup> Tatsächlich lähmt es die im Verlaufe der sekretorischen Nervenfasern, z. B. der Chordatumpani, gelegenen Nervenzellen. Das Apokodein kommt sonach dynamisch dem Nikotin nahe. Doch unterscheidet es sich dem Großhirn gegenüber wesentlich von ihm. Es wirkt in kleinen Dosen sedativ und narkotisch. Diese Eigenschaft ist auffallend, da sie dem chemisch nahe verwandten Apomorphin fehlt. Es hat also hier die Methylierung die

1) Harnack und Hildebrandt, l. c. s. S. 578, Anm. 2.

2) Bergell und Pschorr, Therap. d. Gegenw. (1904) Juni. — Harnack und Hildebrandt, l. c. s. Anm. 1.

3) Guinard, Contributions à l'étude physiologique de l'apocodéine, Lyon (1893).

4) Guinard, l. c. — Toy und Combemale, Merck's Jahresber. (1900) 62.

5) W. E. Dixon, The paralysis of nerve cells and nerve endings with special reference to the alkaloid apocodeine Journ. of Physiol. 30, 97 (1904).

6) T. G. Brodie and W. E. Dixon Contributions to the physiology of the lungs, Journ. of Physiol. 30, 476 (1904). — W. E. Dixon, l. c. s. Anm. 5.

7) s. Anm. 5.

sedative und hypnotische Kraft erhöht, während sie auf das Morphin den gegenteiligen Einfluß hat.

Gleich dem Morphin verlangsamt Apokodein die Atemtätigkeit durch Lähmung des Atemzentrums.

In größeren Dosen löst es Reflexsteigerung und Krampfwirkung aus, verhält sich also wie Apomorphin und Morphin.

Apokodein ist in Form seines salzsauren Salzes von französischen Ärzten als Abführmittel empfohlen worden. Dosis: 0,2 g sukutan.<sup>1</sup> In Anbetracht der vielen anderen leichter zu handhabenden und weit gefahrloseren Purgantien hat es im Arzneischatz keinen dauernden Platz erworben.

Das entmethylierte Apomorphin, das Norapomorphin,  $(C_{16}H_{12}O) \begin{matrix} \text{NH} \\ \diagup \\ \text{OH} \\ \text{OH} \end{matrix}$

teilt mit den anderen „Nor“-Körpern der Morphinreihe das Schicksal weniger wirksam zu sein als die Ursprungsbasis. Beim Hunde ist die emetische Kraft erheblich schwächer. Es sind weit größere Dosen notwendig, um den Brechakt auszulösen als von Apomorphin. Dasselbe gilt für die Hervorrufung von Unruhe und Übererregbarkeit beim Kaninchen.

Durch Überführung des Apomorphins in die quaternäre Base (Apomorphinium) wird die erregende Wirkung, wie das bei allen tertiären Basen der Fall ist, bedeutend abgeschwächt. Dies gilt sowohl für die Wirkung auf das Brechzentrum, wie auf das Herz.<sup>2</sup> Wie die Ammoniumbasen hat es dagegen eine lähmende Wirkung auf die peripheren Endigungen der motorischen Nerven am Frosch. Die allgemeine Giftigkeit ist geringer als die der tertiären Base.

Die Salze der quaternären Base haben alle vor dem Apomorphin den Vorzug, in Wasser äußerst leicht löslich zu sein (mit Ausnahme des Jodmethylläthers) und in Substanz wie in Lösung eine erhöhte Haltbarkeit zu zeigen.<sup>3</sup> Diesem Umstande zufolge sind sie zum Gebrauch in der Therapie empfohlen worden.

Unter der Marke Euporphin ist ein mit Apomorphin vermengtes Methylapomorphiniumbromid als Emetikum und Expectorans in den Handel gekommen. Das Präparat zeigt infolge seiner geringeren Wirksamkeit geringere Gefährlichkeit.

Über die physiologische Wirkung des Apokodeinium ist in der Literatur keine Angabe zu finden. Voraussichtlich steht es dem Apokodein an Wirksamkeit nach.

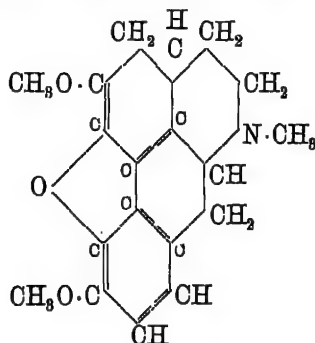
Thebain ist ein Oxydationsprodukt des Morphins. Es enthält zwei Wasserstoffatome weniger als dieses. Außerdem sind seine beiden

1) Combemale, Sem. méd. (1900), 422.

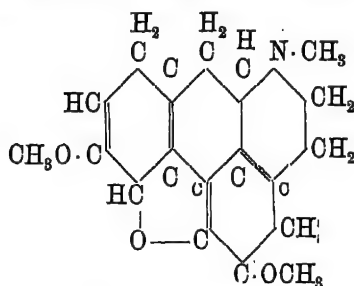
2) A. Schütze, Die quaternären Alkaloidbasen in der Therapie, Berl. klin. Wochenschr. (1906), 349.

3) R. Pschorr, Chem. Zentralblatt (1905) I, 702 und J. D. Riedel, ebenda (1906) I, 1067.

Hydroxylgruppen phenolisch und beide sind methyliert. Es stellt somit einen Dehydromorphindimethyläther dar.



Seine Konstitution wird auch durch folgendes Formelbild veranschaulicht:



wodurch eine Ähnlichkeit mit Apomorphin zum Ausdruck kommt.

Seine physiologischen Eigenschaften weichen wesentlich von denen des Morphins ab.<sup>1</sup> Es besitzt in schwachen Dosen eine geringe, bald vorübergehende, beim Kaltblüter mehr als beim Warmblüter in die Erscheinung tretende narkotische Wirkung, bei größeren erzeugt es Krämpfe und namhafte gesteigerte Reflexerregbarkeit, ebenso vermehrte motorische Darmtätigkeit und Konstriktion der Bronchiolen.<sup>2</sup> Am Hund erzeugen schon 0,0035 g pro Körperkilo tetanische Anfälle. Am Frosch rufen 0,002—0,003 g in kürzester Zeit die heftigsten Streckkrämpfe hervor, die, wenn man das Tier auf Eis legt, tagelang andauern können. Bei etwas größeren Dosen hat es lähmende Wirkung auf die peripheren Endigungen der motorischen Nerven. Bei Menschen hat es antemetische Eigenschaften.

Thebain ist in Wasser fast unlöslich, leicht löslich in Alkohol und Äther. In Alkalien ist es unlöslich. Die Lösungen sind linksdrehend. Es ist eine starke Base und bildet leicht Salze. Es ist ein Nebenalkaloid des Opiums, nebenbei gesagt, für Säugtiere das giftigste aller Opiumalkaloide.

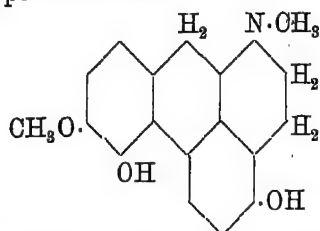
Wie wir das für die anderen Morphinderivate gesehen haben, nimmt die Wirksamkeit des Thebains beim Übergang in die quaternäre

1) W. v. Schröder, l. c. s. S. 564, Anm. 2.

2) D. E. Jackson, l. c. s. S. 558, Anm. 6.

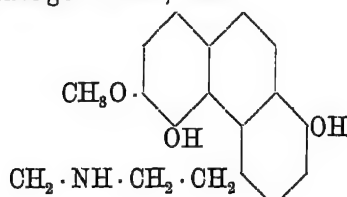
Verbindung ab. Methylthebainjodid (Thebainiumjodid) ist weniger toxisch als Thebain und wirkt weniger stark konvulsivisch als dieses. Wie alle quaternären Basen zeigt es am Frosch deutliche Lähmung der peripheren motorischen Nervenendigungen.<sup>1</sup>

Als Morphothebain wird ein dem Thebain ähnlicher Körper mit nur einer Methoxylgruppe bezeichnet



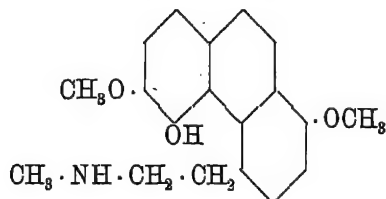
dessen Konstitution gleichfalls noch nicht endgültig ermittelt ist. In Dosen von 0,02 g ruft es an Fröschen ähnliche Wirkungen wie Apomorphin hervor: allgemeine Lähmung, Steifheit der Extremitäten, Muskelzuckungen. Am Hund bewirkt es Erbrechen, doch erst in viel größeren Dosen als Apomorphin (etwa 0,0015 g pro Körperkilo), ebenso Aufregung, aber gleichfalls erst in größeren Dosen als dieses.

Thebain geht sehr leicht in Thebenin, ein Phenanthrenderivat mit offener stickstoffhaltiger Kette, über



Dasselbe besitzt die Wirkungen des Thebains nicht mehr. Es wirkt nicht antemetisch und setzt in Dosen von 0,2 g pro Körperkilo beim Kaninchen die Erregbarkeit herab, desgleichen in solchen von 0,006—0,008 g beim Frosch.

Diese Wirkung ist verstärkt bei seinem o-Methylderivat, dem Meth-Thebenin,<sup>2</sup>

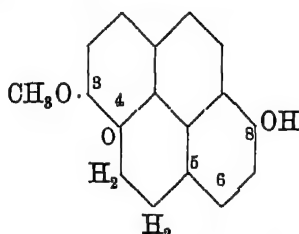


1) Crum Brown and Fraser, Transact. of the Roy. Soc. of Edinburgh, 25 (1869). — R. Stookmann and D. Dott, Report on the action of thebaine, narcotine and certain of their derivatives, Brit. med. Journ. (1891), I, 157.

2) H. Hildebrandt, Über Thebain, Morphothebain, Thebain und einige seiner Derivate, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 65, 54 (1911).

Die Konstitution der beiden letzt angeführten Verbindungen als Zykloalkylamine läßt erwarten, daß sie sympathomimetische Eigenschaften haben (s. S. 351). Es wäre interessant, hierüber Versuche anzustellen.

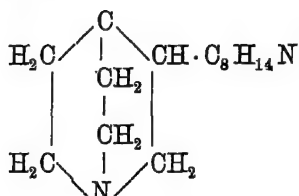
Das aus Thebenin durch Ringschluß entstandene Thebenol



ist stickstofffrei, hat daher keinen basischen Charakter mehr. Es ist denn auch im Sinne der eben besprochenen Verbindungen unwirksam. Thebenin und Thebenol leiten sich vom 3-, 4-, 8-Trioxyphenanthren ab, während die Stammbasen, Morphin, Kodein, Thebain als Derivate des 3-, 4-, 6-Trioxyphenanthrens erkannt worden sind. Es muß also bei der Bildung des Thebenins eine Verschiebung des Sauerstoffs vom 6- nach dem 8-Kohlenstoff stattfinden.

Die durch Anlagerung von Brommethyl an Thebenin und Meth-Thebenin entstehenden Ammoniumbasen, das Thebeninium- und Meth-Thebeniniumbromid, bewirken, wie die anderen quaternären Basen, am Frosch Nervenendlähmung.

Das Spartein läßt sich einstweilen noch nirgends mit Sicherheit unterbringen, da seine Konstitution noch nicht bekannt ist. Folgende Formel ist zur Diskussion gestellt:



Danach würde es zwei kondensierte Piperidinkerne enthalten, deren einer mit einem noch unaufgeklärten System verbunden ist.

Es wirkt sowohl bei Warm- wie bei Kaltblütern lähmend auf das zentrale und periphere Nervensystem. Was ersteres anbelangt, so richtet sich seine Wirkung vorwiegend auf das Rückenmark und die Medulla oblongata. Tiere gehen unter Erstickungskrämpfen und Atemstillstand zugrunde.<sup>1</sup> Die nähere Ursache des letzteren ist in einer Lähmung der Endigungen des Nerv. phrenicus und einer solchen des Respirations-

1) J. Fick, Über die Wirkung des Sparteins auf den tierischen Organismus, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1, 397 (1873). — A. R. Cushny und S. A. Matthews, Über die Wirkung des Sparteins, ebenda 35, 129 (1895).

zentrum zu suchen.<sup>1</sup> Zur Hervorrufung der Symptome genügen bei Fröschen 3—5 mg, bei Kaninchen 0,025 g.<sup>2</sup> In kleinen Dosen hat es eine ausgesprochene Wirkung auf das Herz; es vermindert vorübergehend die Herzschlagfolge und erhöht den Blutdruck. Die Wirkung ist aber inkonstant. In größeren Dosen lähmt es die Hemmungsapparate des Herzens, verhält sich also in dieser Richtung wie Atropin. Außerdem werden im späteren Verlauf der Wirkung die Herzkontraktionen schwach.

In größeren Dosen lähmt Spartein die peripheren Endigungen der motorischen Nervenfasern in den quergestreiften Muskeln.

Die Nervenapparate in der Iris, dem Darm, den Drüsen usw. werden durch Spartein nicht affiziert. Es gehört also nicht in die Gruppe der parasympathomimetischen Substanzen. Somit unterscheidet es sich vom Nikotin, dem es in bezug auf seine Wirkung auf das Zentralnervensystem und das Herz nahe kommt.

Die minimale tödliche Dosis beträgt 0,04 g pro Kilo Kaninchen intravenös beigebracht.

Es wurde als Herztonikum in die Therapie eingeführt.<sup>3</sup> Dosis: 3mal täglich 0,05 g. Wegen der Unzuverlässigkeit seiner Wirkung ist es aber heute wieder verlassen.<sup>4</sup>

Spartein kommt im Besenginster (*Spartium scoparium*) und verschiedenen Lupinenarten vor. Es stellt ein farbloses Öl mit einem an Anilin erinnernden Geruch und von äußerst bitterem Geschmack dar. Es ist in Wasser nur wenig löslich, leicht löslich in Alkohol, Äther und Chloroform. Optisch linksdrehend.

Das in Lupinen vorkommende und mit dem Spartein chemisch wohl verwandte Lupinin, sowie das Lupanin, haben ebenfalls lähmende Wirkung auf das Gehirn und die Medulla oblongata. Das chemisch ebenfalls vielleicht verwandte Cytisin (aus dem Goldregen, *Cytisus viburnum*) ist giftiger. Bei subkutaner Anwendung genügen einige Dezigramme, um einen großen Hund, und einige Zentigramme, um eine Katze zu töten. Der Tod erfolgt asphyktisch und kann durch künstliche Respiration verhütet werden.

#### b) Papaveringruppe

Die Körper dieser Gruppe haben, wie die der Morphingruppe, anfangs eine narkotische, danach reflexsteigernde und krampferregende Wirkung. Im Gegensatz zum Morphin ist aber erstere nur schwach, dafür letztere um so stärker. Dem konvulsivischen Stadium folgt allgemeine Lähmung. Die Gruppe kommt pharmakodynamisch mehr den Morphinäthern (Kodein usw.) gleich.

1) K. Muto und T. Ishizaka, Über die Todesursache bei der Sparteinvergiftung, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 50, 1 (1903).

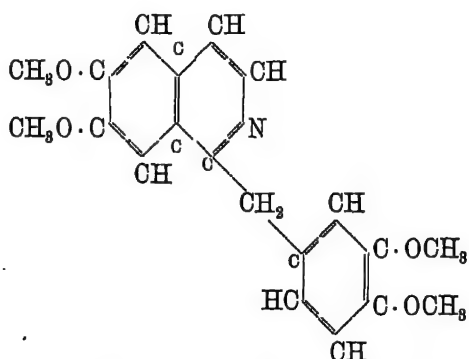
2) E. Thomas, Etude expérimentale sur l'action de la spartéine, Rev. med. de la Suisse rom. 19, 725 (1899).

3) Laborde und Legris, Arch. de Physiol. norm. et pathol. [3], 7, 346 (1886).

4) A. Langgard, Über Sparteinum sulfuricum, Therap. Monatsh. (1887), 229.



Papaverin, ein Tetramethoxybenzylisochinolin in folgender Gruppierung,



steht dynamisch zwischen Morphin und Kodein.<sup>1</sup> In Dosen von 0,1—0,2 g pro Kilo erzeugt es sowohl beim Warm- wie beim Kaltblüter Narkose und darauf Krämpfe,<sup>2</sup> letztere stärker bei Tieren als beim Menschen. Bei 0,016—0,02 g pro Kilo subkutan erfolgt Tod durch Respirationslähmung. Das Betäubungsvermögen ist schwächer als für Morphin, stärker dagegen die krampf- und reflexsteigernde Wirkung. Wie bei Kodein läßt sich durch größere Gaben der narkotische Effekt nicht steigern, er wird durch stärkeres Hervortreten der Krampfwirkung vielmehr verringert. Papaverin verlangsamt die Pulszahl<sup>3</sup> und zwar, wie Morphin und Kodein, durch Lähmung der motorischen Herzganglien. Das läßt sich sowohl am intakten Tier, wie am isolierten und künstlich durchbluteten Herzen nachweisen.<sup>4</sup> Neben der zentralen besitzt Papaverin periphere Wirkung. Es entspannt die glatte Muskulatur, resp. lähmt die sie versorgenden Nervenfasern. In dieser Hinsicht kommt es dem Atropin gleich. Dank dieser Eigenschaft vermindert es die Darmperistaltik, wirkt blutdruckherabsetzend und setzt den Tonus der übrigen glatten Muskulatur (Bronchien, Uterus, vas deferens<sup>5</sup> usw.) herab. Das tritt besonders deutlich bei abnorm gesteigertem Tonus hervor. Auf den quergestreiften Muskel appliziert lähmt es ihn direkt. Auch am kurarisierten Tier hat es diese Lokalwirkung. Im Gegensatz zum Atropin hebt es die Sekretionstätigkeit nicht auf. Ebenso im Gegensatz zum Atropin und gleich dem Morphin bewirkt es zentrale Myosis.<sup>6</sup> Auf Schleimhäute,

1) D. J. Macht, N. B. Herman und Ch. S. Levy, A quantitative study of the analgesia produced by opium alkaloids, etc., Journ. of Pharm. and exp. Therap. 8, 1 (1916).

2) W. v. Schröder, l. c. s. S. 564, Anm. 2. — A. Babel, Etude comparative de la laudanose et de la papavérine au point de vue pharmacodynamique, Rev. méd. de la Suisse rom. 19, 656 (1899).

3) W. Hale, Americ. Journ. of Physiol. 23, 389 (1909).

4) Hanzlik, l. c. s. S. 558, Anm. 2.

5) D. J. Macht, l. c. s. S. 553, Anm. 7 u. 9.

6) G. Leubuscher, Untersuchungen über den Einfluß der Opiamalkaloide auf die Darmbewegungen, Deut. med. Wochenschr. (1892) 179.

z. B. die Conjunktiva bulbi, soll es lokalanästhesierend wirken, wie es überhaupt die sensiblen Nervenendigungen leicht paralysieren soll.<sup>1</sup> Seine minimale tödliche Dosis beträgt für Kaninchen 0,5 g auf das Körperkilo bei subkutaner Darreichung, 0,07 g bei intravenöser, für Meerschweinchen 0,27 — 0,030 g subkutan dargereicht.

Papaverin ist in Wasser und Alkalien beinahe unlöslich, in Äther und Alkohol schwer, in warmem Alkohol, Chloroform und Aceton leicht löslich. Es ist geschmacklos und reagiert nicht auf Lakmus. Mit Säuren liefert es Salze. Es stellt ein Nebenalkaloid des Opiums dar, in dem es zu ungefähr einem Gewichtsprozent vorkommt. Therapeutisch wird es angewendet bei Bronchospasmus, Darm- und Gefäßspasmen, Keuchhusten und in der geburtshilflichen Praxis.<sup>2</sup> Dosis: per os und subkutan 0,04 bis 0,1 g. Ein Nachteil für die praktische Verwendung besteht darin, daß seine Wirkung ziemlich flüchtig und unregelmäßig ist.

Es läßt sich noch nicht übersehen, auf welchen Teil des Moleküls die spasmolytische Wirkung zurückzuführen ist. In neuerer Zeit wird sie auf seine Benzylkomponente bezogen<sup>3</sup> im Hinblick auf den depressiv wirkenden Benzylalkohol.<sup>4</sup> Diese Vorstellung scheint mir aber nicht zugänglich zu sein, da die Wirkung dieses Alkohols an die freie aliphatische Gruppe mit dem daran haftenden Hydroxyl gebunden ist. Eine Alkoholgruppe fehlt aber dem Papaverin, man müßte denn im Organismus eine Spaltung des Moleküls annehmen, die aber kaum unter Bildung von Benzylalkohol vor sich gehen dürfte. Im übrigen besitzt Benzylalkohol nur  $\frac{1}{100}$  der spasmolytischen Kraft des Papaverins.<sup>5</sup>

---

1) D. J. Macht, S. L. Johnson u. H. J. Bollinger, On the peripheral action of the opium alkaloids. Effect on the sensory nerve terminals, Journ. of Pharm. and Therap. 8, 451 (1916).

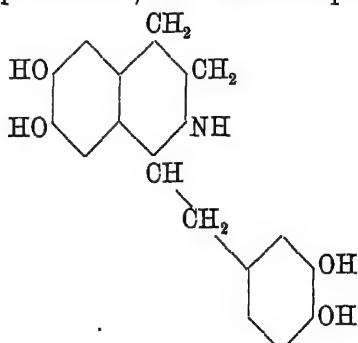
2) J. Pal, Experimentelle und klinische Studien über die Wirkung des Papaverins. Med. Klinik (1913), 643. — Derselbe, Über die Papaverin-Reaktion der glatten Muskeln, ihre diagnostische und therapeutische Verwertung, Med. Klinik (1913), 1796 und Deut. med. Wochenschr. (1913) 395 u. (1914) 164 — Ders., Über den akut urämischen Anfall und seine Behandlung, Wiener med. Wochenschr. (1913), Nr. 17 u. 39. — Adler, Über die Behandlung ruhrartiger Darmerkrankungen mit Papaverin und Jodtinktur, Med. Klinik (1916) Nr. 12. — Halban, Über die Anwendung von Papaverin in der Geburtshilfe, Österr. Ärzte-Ztg. (1914) 97. — E. Popper, Über die Verwendung des Papaverins in der Kinderbehandlung, Wien. klin. Wochenschr. (1914) 361. — Ders., Über die Empfindlichkeit des überlebenden Darmes auf Einwirkung der Opiumalkaloide und des Pantopons, Arch. f. Physiol. 133, 574 (1913). — Ders., Über Pertussis, Med. Klinik (1914) Nr. 26.

3) D. J. Macht, On the pharmacology of the ureter, Journ. of Pharm. and exp. Therap. 9, 287 (1917).

4) D. J. Macht, l. c. s. S. 558, Anm. 9.

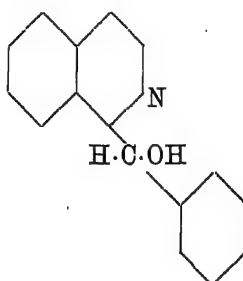
5) E. Lenz und F. Ludwig, Vergleichende quantitative und qualitative Untersuchungen über die Wirkung der Spasmolytica auf experimentelle Spasmen, Zeitschr. f. d. ges. exp. Mediz. 33, 192 (1923).

Tetrahydropapaverolin, ein Reduktionsprodukt des Papaverins,



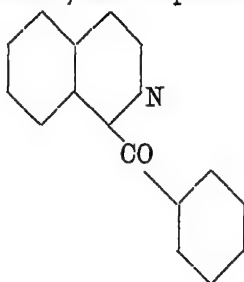
hat auf den Darm keine namhafte Wirkung. Es beschleunigt die Herzfrequenz und die Atmung und setzt den Blutdruck herab. Ebenso vermindert es den Tonus der Uterusmuskulatur.<sup>1</sup>

Papaverinol, das an der die beiden zyklischen Systeme verbindenden Methylengruppe hydroxylierte, somit einen sekundären Alkohol darstellende Produkt,



wirkt genau wie Papaverin.<sup>2</sup>

Das entsprechende Keton, das Papaveraldin,



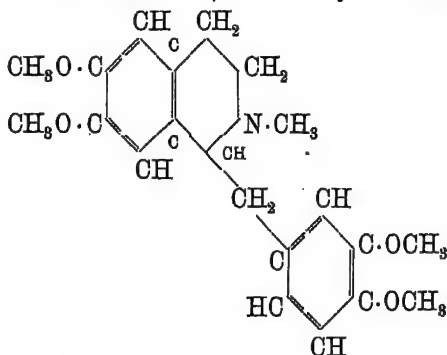
zeigt so ungünstige Lösungsverhältnisse, daß es zu physiologischen Versuchen nicht benutzt werden kann.

1) P. P. Laidlaw, The action of Tetrahydropapaveroline Hydrochlorid, Journ. of Physiol. **40**, 480 (1910).

2) J. Pohl, Wirkungen einiger Papaverinderivate, Arch. internat. de Pharm. et de Therap. **13**, 479 (1904).

Die durch Addition von Papaverin und Acetonitril erhaltene quaternäre Base hat Nervenendlähmungsvermögen.<sup>1</sup> Beim Warmblüter haben Papaverin-, Papaverinol-, Papaveraldinchlormethylat starke Reizwirkung auf die Nieren.<sup>2</sup>

Das vierfach hydrierte, außerdem am Stickstoff methylierte Derivat des Papaverins, das Laudanosin, N-Methyltetrahydropapaverin,



ist entsprechend dem schon vielfach hervorgehobenen Umstand, daß hydrierte Basen wirksamer sind als nicht hydrierte, erheblich giftiger als Papaverin.<sup>3</sup> Es wirkt nicht narkotisch,<sup>4</sup> sondern erzeugt gesteigerte Erregbarkeit, Zittern und klonische und tonische Krämpfe, unter denen die Tiere durch Respirationsstillstand zugrunde gehen. Es wäre somit dynamisch mit dem Thebain zu vergleichen, dem es auch bezüglich der Intensität der Krampfwirkung, wie auch der allgemeinen Toxizität ziemlich nahe kommt. Wie Papaverin vermindert es die Pulszahl durch Lähmung der motorischen Herzganglien und setzt den Blutdruck herab. Ebenso bewirkt es zentrale Myosis. Die minimale tödliche Dosis beträgt bei subkutaner Beibringung 0,02 g pro Kilogramm Kaninchen, 0,03—0,04 g pro Kilo Meerschweinchen.

Es ist in Wasser sehr wenig löslich. Seine Lösung reagiert basisch und schmeckt bitter. Mit Säuren bildet es Salze. Es stellt gleich dem Papaverin ein Nebenalkaloid des Opiums dar und kommt darin zu 0,001 Gewichtsprozenten vor.

Laudanin, das sich vom Laudanosin nur durch das Fehlen einer Methyläthergruppe, wahrscheinlich im Benzolring, unterscheidet, ist ein starkes Krampfgift.

1) J. v. Braun, Neue Darstellung von Bromacetonitril und seine Addition an tertiäre Basen, Ber. d. deut. chem. Ges. 41, 2122 (1908).

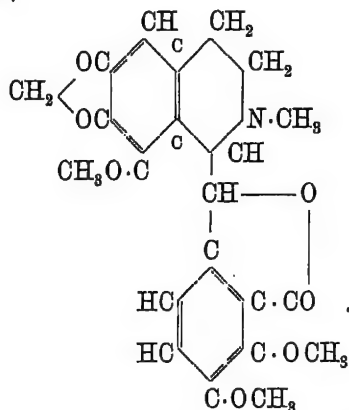
2) J. Pohl, l. c. s. S. 587 Anm. 2.

3) Das natürliche Laudanosin ist rechtsdrehend. Bisher ist einzig das r-Laudanosin physiologisch geprüft worden.

4) A. Plotet und B. Athanascesou, Über das Laudanosin, Ber. d. deut. chem. Ges. 33, 2346 (1900). — A. Babel, l. c. s. S. 585, Anm. 2. — s. auch W. v. Schröder, l. c. s. S. 564, Anm. 2.

Es ist in Alkalien löslich. Seine Lösungen sind optisch inaktiv. Gleich dem Laudanosin ist es ein Nebenalkaloid des Opiums, in dem es zu 0,001 Gewichtsprozenten vorkommt.

Narkotin, welches nächst dem Morphin das in größter Menge (zu etwa 1,5 %) im Opium vorkommende Alkaloid darstellt, steht chemisch dem Laudanosin nahe,



unterscheidet sich jedoch von ihm durch den Besitz einer Karboxylgruppe in Orthostellung in der Benzylgruppe, die mit dem Methylenkohlenstoff durch innere Anhydridbildung verkettet ist. Außerdem sind bei ihm beide Methoxylgruppen des Isochinolinkerns durch eine Dioxymethylen-(Piperonyl)gruppe ersetzt und am Orthokohlenstoffatom des Isochinolinkerns befindet sich eine Methoxylgruppe. Dynamisch kommt es dem Papaverin nahe, hat nur schwaches narkotisches (auch beim Kaltblüter), wohl aber ausgesprochenes krampferregendes und reflexsteigerndes Vermögen.<sup>1</sup> Gleich ihm wirkt es depressiv auf das Herz<sup>2</sup> (resp. die Herzganglien) und setzt die Pulszahl herab, ohne den Blutdruck merklich zu ändern. Die Darmperistaltik hemmt es,<sup>3</sup> wenn auch weniger stark als Papaverin. Auf die Respiration wirkt es erregend, ebenso auf die Muskulatur der Bronchiolen und wirkt spasmolytisch auf den Uterus. Im ganzen stellt es ein erheblich schwächeres Gift als Papaverin dar, seine Wirkung beträgt etwa  $\frac{1}{4}$ — $\frac{1}{2}$  von der des letzteren.<sup>4</sup>

Es ist unlöslich in kaltem, schwer löslich in heißem Wasser, in neutraler Lösung links-, in saurer rechtsdrehend, in Alkalien unlöslich. Durch Oxydation spaltet es sich in Kotarnin und Opiansäure.

Isomer mit Narkotin ist das Gnoskopin, gleichfalls ein Opiumalkaloid. Es ist optisch inaktiv und stellt wahrscheinlich razemisches Narkotin dar. Pharmakodynamisch ist es nicht näher untersucht.

1) W. v. Schröder, l. c. s. S. 564, Anm. 2.

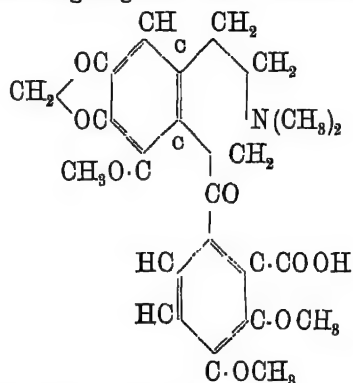
2) W. Hale, l. c. s. S. 585, Anm. 3. — P. Hanzlik, l. c. s. S. 558, Anm. 2.

3) Popper, l. c. s. S. 586, Anm. 2. — Trendelenburg, l. c. s. S. 558, Anm. 5.

4) E. Lenz und F. Ludwig, l. c. s. S. 586, Anm. 5.

Narkophin ist eine Doppelverbindung von Morphin und Narkotin, gebunden an Mekonsäure,  $C_7H_4O_7 \cdot C_{17}H_{19}O_8 \cdot C_{21}H_{28}NO_7 + H_2O$ . Es ist von bitterem Geschmack. Es wirkt dem Morphin ähnlich, bewirkt bei Tieren keine Exzitation, sondern nur Abstumpfung des Sensoriums und schädigt das Atemzentrum weniger als jenes. Dosis: 0,015—0,03 g. Eine potenzierende Wirkung auf das Morphin hat entgegen früheren Behauptungen das Narkotin nicht.<sup>1</sup>

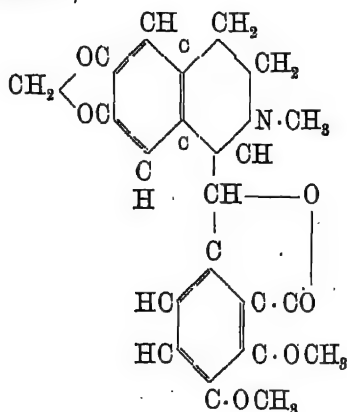
Das aus Narkotin durch Lösung der inneren Anhydridbindung und Sprengung des Chinolinringes gewinnbare Narcein,



das somit ein freies Karboxyl enthält, hat die dynamischen Eigenschaften des Narkotins nicht mehr. Es betäubt nicht.<sup>2</sup> Wie es sich gegenüber der glatten Muskulatur verhält, was mit Rücksicht darauf, daß es ein Zyklylalkylamin (s. S. 350) darstellt, zu erfahren von Interesse wäre, scheint nicht untersucht worden zu sein. Dem Darm gegenüber ist es völlig wirkungslos.

Es ist wenig löslich in kaltem Wasser und optisch inaktiv. Es stellt ein Nebenalkaloid des Opiums dar.

Hydrastin, ein am Ortho-Kohlenstoffatom des Isochinolinkerns entmethoxyliertes Narkotin,



1) Trendelenburg, l. c. s. S. 558, Anm. 5.

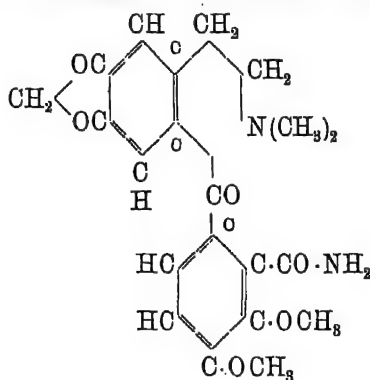
2) W. v. Schröder, l. c. s. S. 564, Anm. 2.

ist weit giftiger als dieses. Es hat keine narkotische, wohl aber starke erregende Wirkung.<sup>1</sup> Es steigert sowohl beim Kalt-, wie beim Warmblüter außerordentlich stark (strychninartig) die Reflexitätigkeit und löst auch spontane klonisch-tonische Krämpfe aus. In einem späteren Stadium der Vergiftung macht es allgemeine Lähmung. Die erregende Wirkung macht sich am Zentralnervensystem am frühesten auf die Gefäßnervenzentren geltend, so daß auf kleine Mengen vorwiegend Verengerung der Gefäße mit konsekutiver Blutdrucksteigerung in die Erscheinung tritt. Beim Hund erhöhen 0,001 g pro Körperkilo den Blutdruck ganz beträchtlich. Die Wirkung hält nur kurze Zeit an. Auch der nervöse Apparat des Herzens wird früh in Mitleidenschaft gezogen. In kleinen Dosen erregt es die herzbeschleunigenden Apparate, in größeren die Hemmungsvorrichtungen, so daß es die Herztätigkeit anfangs beschleunigt, später verlangsamt unter Größerwerden des Pulses. Bei großen Dosen tritt Herzstillstand ein. Hydrastin kann darum als Herzgift bezeichnet werden. Auf die glatte Muskulatur (Uterus, Darmwand, Harnblase, Ureter) übt es eine depressive Wirkung aus.<sup>2</sup> In gleicher Weise wirkt es auf das Herz, das es in stärkeren Konzentrationen zum diastolischen Stillstand bringt.<sup>3</sup>

Der Mangel an narkotischer Wirkung deutet darauf hin, daß die Gegenwart der Methoxylgruppe (also eines gedeckten Hydroxyls) am Ortho-Kohlenstoffatom des Isochinolinkerns des Narkotinmoleküls für das Zustandekommen dieser Wirkung von wesentlicher Bedeutung ist.

Hydrastin ist unlöslich in Wasser, löslich in heißem Alkohol, Chloroform und Benzol. Die Lösungen reagieren alkalisch und sind linksdrehend, die sauren rechtsdrehend. Es kommt im Rhizom von *Hydrastis canadensis* in etwa 1,5 Gewichtsprozenten und im Sauerdorn (*Berberis vulgaris*) vor.

Das aus Hydrastin durch Sprengung des Chinolinringes, Lösung der inneren Anhydridbindung und Verschließen des entstandenen Carboxyls durch einen Ammoniakrest entstehende Methylhydrastamid,

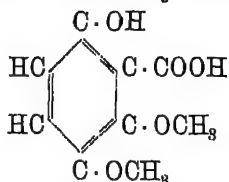


1) E. Falk, Hydrastin und Hydrastinin, Virchows Arch. 190, 399 (1890). — P. Marfori, Pharmakologische Untersuchungen über Hydrastin, Berberin und einige

ein strukturell dem Narcein nahestehendes Produkt, scheint auf sein Verhalten gegenüber dem Zentralnervensystem nicht geprüft worden zu sein. Auf die Gefäße wirkt es erweiternd, setzt also den Blutdruck herab. Es verhält sich sonach etwa wie Histamin, mit welchem es die Struktur eines Zyklylalkylamins gemein hat.

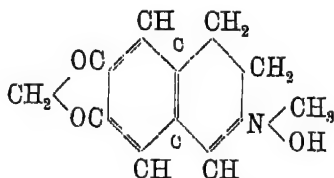
Durch Oxydation wird Hydrastin in Hydrastinin und Opiansäure gespalten.

Opiansäure, eine 3-4-Dimethoxysalicylsäure,



beim Kalt- und Warmblüter subkutan oder in Dosen bis zu 0,1 g pro Körperkilo peroral beigebracht, ist wirkungslos. Als substituierte Salizylsäure dürfte sie temperaturherabsetzende Eigenschaften haben. Im freien Zustand wirkt sie antiseptisch.<sup>1</sup>

Hydrastinin (Methylendioxy-N-methyl-dihydro-isochinolinhydroxyd)



wirkt im Gegensatz zu seiner Muttersubstanz nur schwach erregend, es erzeugt überhaupt keine eigentlichen Krämpfe, sondern nur leichtes Zittern.<sup>2</sup> Gleichwohl führt es, wie Hydrastin, im späteren Verlauf der Vergiftung zu allgemeiner Lähmung.

Gleich jenem verlangsamt es die Herztätigkeit, anfangs unter Größerwerden der Pulsamplituden, später unter Verkleinerung derselben. Das

Derivate derselben, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 27, 161 (1890). — J. de Vos, Contribution à l'étude de l'action physiologique des chlorhydrates d'hydrastine et d'hydrastinine, Arch. intern. de Pharm. et de Thérap. 2 (1895).

2) Macht, Journ. of Pharm. and exp. Therap. 9, 287 (1907) und 11, 389 (1918).

3) Hanzlik, l. c. s. S. 558, Anm. 2.

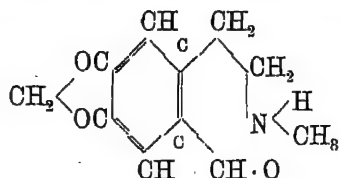
1) P. Marfori, l. c. s. S. 591, Anm. 1.

2) E. Falk, l. c. s. S. 591, Anm. 1. — P. Marfori, l. c. s. S. 591, Anm. 1. — Archangelsky, Materialien zur Pharmakologie des Hydrastinins, Inaug.-Diss. Petersburg (1891) cit. — Kiseleff, Zur Frage der experimentellen Epilepsie, Inaug.-Diss. Petersburg (1892). — K. v. Bunge, Ein Beitrag zur Kenntnis der Hydrastis canadensis und ihrer Alkaloide, Inaug.-Diss. Dorpat (1893). — J. de Vos, l. c. s. S. 591, Anm. 1. — J. Ronsse, Etude comparée de l'action physiologique des chlorhydrates d'hydrastinine et de cotamine, Arch. intern. de Pharm. et de Thérap. 4, 207 (1898) und 5, 21 (1899).



isolierte und künstlich durchblutete Herz erregt es.<sup>1</sup> Auch auf die glatte Muskulatur (Uterus, Darmwand, Harnblase, Ureter) wirkt es erregend.<sup>2</sup>

Auf die peripheren Arterien wirkt es zunächst verengend. Das geschieht einmal durch Erregung des Vasomotorenzentrums, daneben aber auch durch periphere Beeinflussung. Letztere ist darin begründet, daß die freie Base auch die tautomere Form bekleidet,



wodurch sie zu einem Zyklylalkylamin wird. Die Blutdrucksteigerung ist stärker und anhaltender als unter dem Einfluß des Hydrastins.

Außer dem Vasomotorenzentrum wird das Respirationszentrum erregt und in höheren Dosen gelähmt.

Der Tod erfolgt durch Respirationsstillstand, beim Kaltblüter durch Herzstillstand.

Die zur Erzeugung allgemeiner Lähmung, Erlöschen der Reflex-erregbarkeit und Stillstand der Atem- und Herztätigkeit notwendigen Dosen des Chlorhydrates sind beim Frosch 0,015 g pro 100 g Gewicht endolymphal verabreicht, bei der weißen Maus 0,01—0,04 g pro 100 g Gewicht. Kaninchen und Hunde erholen sich von der Lähmung selbst nach 0,3 g pro Körperkilo.<sup>3</sup> Hydrastinin tötet in geringeren Dosen als Hydrastin.

Hydrastinin wird in Form seines Chlorhydrats als blutstillendes Mittel verwendet, besonders in der gynäkologischen Praxis. Wegen seiner größeren Wirkungsintensität, dem Fehlen von Reizwirkung auf das Rückenmark und der günstigen Beeinflussung der Herzaktion in geringen Dosen wird es dem Hydrastin vorgezogen.<sup>4</sup>

Es ist von bitterem Geschmack, leicht löslich in Wasser und Weingeist, schwer löslich in Äther und Chloroform.

Das durch Angliederung zweier Methylgruppen aus Hydrastin (nach der Aldehydformel) entstehende Hydrastininmethylnmethinchlorid verursacht gleich jenem allgemeine Lähmung. Im Gegensatz zu ihm hat es nur geringe gefäßkontrahierende Eigenschaften, vielmehr dilatiert es

1) Hanzlik, l. c. s. S. 558, Anm. 2.

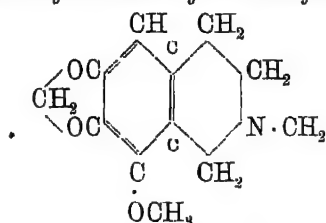
2) Macht, l. c. s. S. 592, Anm. 2.

3) P. Marfori, l. c. s. S. 591, Anm. 1.

4) E. Falk, Über Hydrastinin und dessen Anwendung bei Uterusblutungen, Therapeut. Monatsh. (1890) 19. — Ders., Arch. f. Gynäk. 37, 295. — Ders., Zentralbl. f. Gynäk. 1891, Nr. 49. — A. Czernin, ebenda (1891) Nr. 45. — P. Straßmann, Über Hydrastinin, Deut. med. Wochenschr. (1891) 1283. — P. Baumm, Hydrastinin in der III. Geburtsperiode usw., Therap. Monatsh. (1891) 608. — K. Abel, Hydrastinin bei Gebärmutterblutungen, Berl. Klin. Wochenschr. (1892) Nr. 3.

sie nach anfänglicher Kontraktion. Ein fernerer Unterschied besteht darin, daß es die Atemmuskulatur peripher lähmt und so Tod durch Atemstillstand herbeiführt.

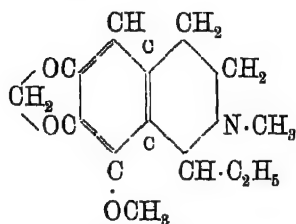
Das durch Spaltung des Narkotins gewinnbare Hydrokotarnin (Methoxymethylenedioxy-N-methyltetrahydroisochinolin)



schließt sich in seiner Wirkung seiner Muttersubstanz an. Es besitzt sowohl beim Warm- wie beim Kaltblüter schwaches narkotisches und starkes krampferregendes und reflexsteigerndes Vermögen.<sup>1</sup> Und zwar sind letztere beide ausgeprägter als beim Narkotin. Hieraus ist zu entnehmen, daß der excitomotorische Teil des Narkotinmolekuls das Isochinolin ist und die Angliederung des Opiansäureradikals hemmend wirkt. Wie die anderen Opiumalkaloide lähmt es beim Frosch die peripheren Endigungen der motorischen Nerven. Beim Kaninchen verursacht es wie Morphin Pupillenverengung im narkotischen Stadium. Die minimale tödliche Dosis beträgt für das Kaninchen 0,15 g pro Körperkilo.

Hydrokotarnin ist in Wasser und Alkalien unlöslich und ist optisch inaktiv. Es stellt ein Nebenalkaloid des Opiums dar.

Das am  $\alpha$ -Kohlenstoffatom äthylierte Hydrokotarnin,  $\alpha$ -Äthylhydrokotarnin,



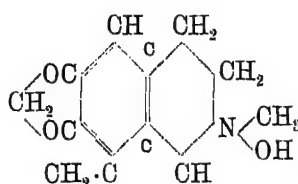
ist sowohl für Warm- wie für Kaltblüter ein starkes Krampfgift. Bei stärkerer Einwirkung lähmt es. Auch die Herztätigkeit schädigt es, indem es die Kontraktionen schwächt und die Herzschlagfolge verlangsamt. Dadurch wirkt es blutdruckherabsetzend. Letzteres tut es auch dadurch, daß es die peripheren Arterien dilatiert, doch geschieht das nur im Anfang seiner Wirkung, während es sie später kontrahiert. Diese Effekte hat es erst in Mengen, die schon allgemeine Krämpfe hervorrufen. In größeren Dosen bewirkt es Herzstillstand.

<sup>1</sup>) F. A. Falck, Toxikologische Studien über das Hydrokotarnin, Inaug.-Diss. Marburg (1872). — W. v. Schröder, l. c. s. S. 564, Anm. 2.

Ganz gleich wie die Äthyl- wirkt die Propylverbindung, während das  $\alpha$ -Phenyl- und  $\alpha$ -Benzylderivat quantitativ weit hinter beiden zurücksteht. Am Frosch wirken die beiden ersteren peripher lähmend auf die motorischen Nervenfasern. Lokal appliziert bewirken sie auf Schleimhäuten Herabsetzung des Empfindungsvermögens.

Dihydrokotarninchlorhydrat ist ein noch stärkeres Krampfgift als die vorerwähnten. Beim Kaninchen verursachen 0,01—0,02 g die heftigsten Krämpfe und Tod.

Durch oxydative Spaltung entsteht aus Narkotin das Kotarnin,<sup>1</sup> ein Methoxymethylendioxy-N-methyldihydroisochinolinhydroxyd. Chemisch steht es dem Hydrastinin nahe, es stellt ein  $\alpha$ -Methoxyhydrastinin dar.<sup>2</sup>

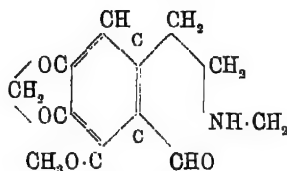


Pharmakodynamisch kommt es sowohl dem Hydrokotarnin und Narkotin, wie dem Hydrastinin nahe.

Es wirkt sowohl beim Kalt- wie beim Warmblüter narkotisch, jedoch weit schwächer als Narkotin, indem es mehr Benommenheit als Schlaf erzeugt. Im weiteren erregt es das Zentralnervensystem und erzeugt Krämpfe und gesteigerte Reflexerregbarkeit und später allgemeine motorische Lähmung. Ebenso reizt es das Atemzentrum, um es in größeren Dosen zu lähmen. Das Herz erregt es gleich dem Hydrastinin und Narkotin, wie Versuche in vivo und am isolierten und künstlich durchbluteten Organ dargetan haben, und lähmt es in größeren Gaben.<sup>3</sup> Auch die glatte Muskulatur (Ureter usw.) erregt es.<sup>4</sup> Am Vogelauge erzeugt es Mydriasis und Pupillenstarre, gleich manchen Zyklyalkylaminen

1) Der Name ist durch Versetzung des Wortes Narkotin gebildet.

2) In freier Form vermag es, wie Hydrastinin, auch tautomer zu reagieren im Sinne folgender Formel:



3) E. Falk, Cotarnium hydrochloricum (Stipticin), Therap. Monatsh. (1896) 28. — Ders., Hydrastin- und Narkotinderivate, Virchows Arch. 142, 360 (1895). — H. Meyer, Über die Wirkung einiger Papaveraceenalkaloide, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 29, 397 (1892). — Ronsse, l. c. s. S. 592, Anm. 2. — P. Marfori, Sur l'action biologique de la cotarnine, Arch. italiennes de Biol. 18, 191 (1897). — P. Hanzlik, l. c. s. S. 558, Anm. 2.

4) Macht, l. c. s. S. 592, Anm. 2.

(Histamin), als welches es in seiner tautomeren Form auch aufzufassen ist. Ebenso regt es die Darmperistaltik an. Wie Hydrokotarnin hat es eine schwache lähmende Wirkung auf die peripheren Endigungen der motorischen Nervenfasern, namentlich am Frosch, weniger am Warmblüter. Die Dosis letalis minima ist 0,3–0,5 g auf das Kilo Kaninchen. Es ist also weniger giftig als Hydrokotarnin. Der Tod erfolgt durch respiratorische Paralyse.

Interessant ist, daß Kotarnin trotz seiner Verwandtschaft zum Hydrastinin im Gegensatz zu ihm narkotisch, wenn auch nur schwach, wirkt. Wir sehen auch hier wieder die Bedeutung der Methoxylgruppe für diese Eigenschaft (vgl. das beim Hydrastin Gesagte).

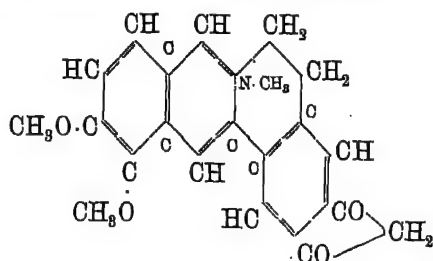
Dem Kotarnin wird eine blutstillende Wirkung zugeschrieben.<sup>1</sup> Experimentell hat sich aber diese nicht nachweisen lassen.<sup>2</sup>

Das salzsaure Salz ist unter dem Namen Stypticin als blutstillendes Mittel (besonders bei Gebärmutterblutungen) in die therapeutische Praxis eingeführt worden,<sup>3</sup> desgleichen das neutrale phthalsäure Salz unter der Marke Styptol.<sup>4</sup> Doch fehlt für diese Verwendung, wie eben bemerkt, eine experimentelle Grundlage.

Kotarnin kommt im Gegensatz zum Hydrokotarnin nicht im Opium vor, sondern ist nur als Spaltungsprodukt des Narkotins bekannt.

#### c) Berberingruppe

Dem aus der Kondensation zweier Isochinolinkerne bestehenden Berberin legt man folgende Konstitution zugrunde:



1) K. Abel, Berl. klin. Wochenschr. (1905) Nr. 34. — Kehrner, Monatshefte f. Geburtsh. u. Gynäk. (1907) Nr. 5, 709. — Munk, Ärztl. Zentr.-Anz. (1899) Nr. 12. — Hulisch, Zahnärztl. Rundschau (1899). — Offergeld, Arch. f. Gyn. (1915).

2) Laidlaw, Biochem. Journ. 5, 243 (1910). — Pichler und Sollmann, Journ. of Pharm. and exp. Therap. 6, 391 (1916). — P. J. Hanzlik, Local hemostatic properties of cotarnine and some other agents, ebenda 10, 523 (1918).

3) S. Gottschalk, Das Stypticin (Cotarnin hydrochloricum) bei Gebärmutterblutungen, Therap. Monatsh. (1895) 646.

4) R. Katz, Styptol, ein neues Mittel gegen Gebärmutterblutungen, Therap. Monatsh. (1903) 314.

Für das freie Berberin nimmt man, ähnlich wie für Kotarnin und Hydrastinin, eine durch Öffnung des Isochinolinringes entstandene Alkylgruppe an.

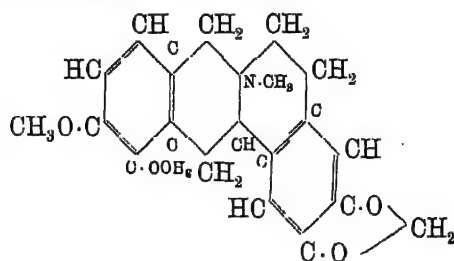
Berberin kommt dynamisch dem Hydrastin nahe, übertrifft es aber quantitativ.<sup>1</sup> Es wirkt beim Kalt- und Warmblüter zentrallähmend, und zwar dehnt sich seine Wirkung auch auf die vitalen Zentren des verlängerten Markes aus.<sup>2</sup> Der arterielle Blutdruck wird herabgesetzt<sup>3</sup> und die Atemtätigkeit verlangsamt, in größeren Dosen aufgehoben. Auch auf die Herzaktion hat es einen herabmindernden Einfluß, indem es die Schlagfolge verlangsamt und in großen Dosen Stillstand hervorruft.

Die Wirksamkeit des Berberins ist im großen und ganzen eine relativ geringe zu bezeichnen, da die erwähnten Erscheinungen erst auf größere Dosen eintreten. Der Mensch und größere Säugetiere ertragen mehrere Gramme des salzsauren Salzes, ohne irgend welche Erscheinungen zu zeigen. Empfindlicher sind dagegen Kaninchen, bei denen es die erwähnten Symptome hervorruft.

Beim Frosch hat es lähmende Wirkung auf die peripheren Endigungen der motorischen Nerven.

Berberin ist in kaltem Wasser schwer löslich. Es kommt in einer d-, l- und r-Form vor, welche in ihrer Wirkungsintensität voneinander verschieden sind. Außerdem hat man amorphe l-, d- und r-Formen gefunden. Die amorphen sind die wirksamsten, die rechtsdrehende kristallisierte ist die wenigst wirksame. Die Lösungen reagieren alkalisch. Berberin kommt in der *Berberis vulgaris* und neben Hydrastin im Rhizom der *Hydrastis canadensis* vor.

#### Kanadin (Tetrahydroberberin)



weicht dynamisch vom Berberin ab und nähert sich dem Hydrastin, das heißt es erzeugt zunächst allgemeines Zittern und erst nachher Lähmung. Ebenso bewirkt es Gefäßverengung durch Erregung des Vasomotorenzentrums.

Es ist in Wasser unlöslich. Es findet sich neben Hydrastin in geringen Mengen im Rhizom der *Hydrastis canadensis* vor.

1) Williams, Journ. amer. med. Assoc. 50, 26 (1908).

2) Marfori, l. c. s. S. 591, Anm. 1.

3) S. u. a. auch J. D. Pilcher u. T. Sollmann, Studies on the vasomotor centre, XIII. The action of Hydrastis; its alkaloids etc., Journ. of Pharm. and exp. Ther. 6, 391 (1915).

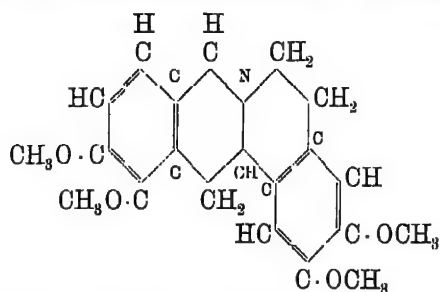
Am 1-Kohlenstoffatom des Isochinolins alkyliertes Kanadin soll weniger wirksam sein als das nicht substituierte Produkt.

Die durch Angliederung von Methylchlorid an Kanadin erhaltene quaternäre Base hat, wie alle Ammoniumbasen, eine lähmende Wirkung auf die peripheren Endigungen der motorischen Nerven. Infolge eines asymmetrischen Kohlenstoffatoms kommt sie in zwei optischen Isomeren vor, dem d-Kanadinium und dem l-Kanadinium. Die d-Form ist wirksamer als die e-Form.

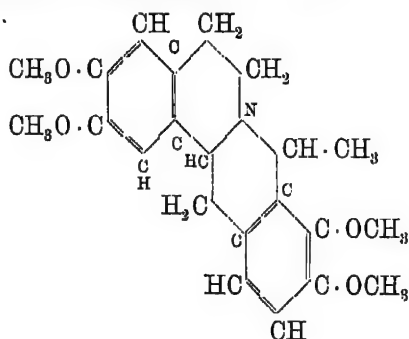
Von jedem dieser Isomeren gibt es wiederum infolge des Vorhandenseins eines asymmetrischen Stickstoffatoms zwei Modifikationen, eine  $\alpha$ - und eine  $\beta$ -Form. Bei beiden Isomeren übertrifft die  $\beta$ -Form die  $\alpha$ -Form an Wirksamkeit.<sup>1</sup>

#### Korydalisalkaloide

Zur Berberingruppe gehört chemisch eine Anzahl in der Wurzel des gemeinen Lerchensporns (*Corydalis cava*) vorkommender Alkaloide. Unter ihnen sind zwei genauer erforscht. Das eine ist das Korydalin, dessen Konstitution durch folgendes Formelbild wiedergegeben wird:



dem aber auch folgendes zur Seite gestellt wird:



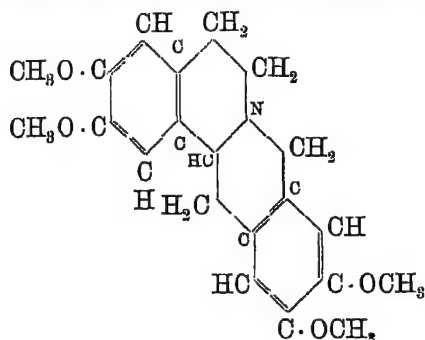
Danach handelt es sich um ein Papaverin, in welchem der Isochinolin- und der Veratrolkern durch eine zweite Gruppe, und zwar eine

1) P. P. Laidlaw, Some examples of the effect of asymmetric nitrogen atoms on physiological activity, Journ. of Pharm. and exp. Therap. 4, 461 (1913).

methylierte Methylengruppe verbunden sind, derart, daß letztere zusammen mit beiden erstgenannten Kernen einen sechsgliedrigen Ring bildet. Außerdem ist die ganze Verbindung tetrahydriert.

Korydalin bewirkt nur Betäubung, keine eigentliche Narkose.

Das zweite Produkt stellt das Nor-Koralydin dar, ein Isomeres des Nor-Korydalins, das sich vom Korydalin durch den Mindergehalt einer Methylgruppe unterscheidet und bei dem die beiden Methoxygruppen des Veratrolkerns sich in anderer Stellung befinden.



Es bewirkt beim Kaltblüter in Dosen von 0,04—0,06 g auf 100 g Gewicht, endolymphal dargereicht, zunächst Narkose, verbunden mit sehr starker Steigerung der Medullarreflexerregbarkeit, derzufolge die geringste Berührung heftige Konvulsionen auslöst. Danach folgt Lähmung des Rückenmarks und des verlängerten Markes und dadurch Atemstillstand. In 24 Stunden ist das Tier erholt. Bei 0,08 g pro 100 g tritt Herzstillstand in Diastole nach wenigen Stunden ein. Beim Warmblüter ist das Vergiftungsbild ähnlich: zentrale Depression, abwechselnd mit Übererregbarkeit, welche sich in Zitterbewegungen, motorischer Unruhe und Konvulsionen äußert und als Endstadium allgemeine Lähmung. Die Atmung ist anfangs erregt, später verlangsamt, ebenso die Herzstätigkeit. Der Blutdruck wird zunächst erhöht, später herabgesetzt.<sup>1</sup> Die tödliche Dosis beträgt 0,6—0,7 g pro Kilo subkutan.

Die übrigen Vertreter der Gruppe sind in ihrer Konstitution noch nicht hinreichend aufgeklärt. Alle stellen zusammen mit den beiden genannten pharmakologisch eine in sich abgeschlossene Gruppe dar.<sup>2</sup> stehen aber in ihrer Wirkung nicht dem Berberin, sondern der Papaveringruppe nahe. Sie haben schwache narkotische und ausgesprochene

1) T. Aftandilian, *Etude pharmacodynamique de la méthylène-tétrahydro-papavérine*, Inaug.-Diss. Genf (1914). — A. Mayor und P. Wiki, *De l'action pharmacodynamique d'un nouvel alcaloïde synthétique dérivé de la papavérine, la nor-coralydine*, Rev. méd. de la Suisse rom. **35**, Nr. 9 (1915).

2) F. Peters, *Pharmakologische Untersuchungen über Korydalisalkaloide*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. **51**, 130 (1903). — J. Gadamer, Arch. d. Pharm. **243**, 147 (1905).

krampferregende und reflexsteigernde Wirkung, die sich auf das gesamte cerebrospinale Nervensystem erstreckt und der allgemeine motorische Lähmung folgt. Hierzu kommt ein schädigender Einfluß auf den muskulomotorischen Apparat des Herzens, der bei größeren Dosen zum Herzstillstand in Diastole führt. Von diesen Wirkungen treten bei den einen Substanzen mehr die einen, bei den anderen mehr die anderen hervor, so daß man drei Untergruppen unterschieden hat, die auch in ihrem chemischen Verhalten voneinander differieren. Von den Repräsentanten der ersten Gruppe (der Korydalingruppe), umfassend das eben besprochene Korydalin und Nor-Korydalin, das Korybulbin (ein entmethyliertes Korydalin) und das Isokorybulbin, kann man sagen, daß sie vorwiegend eine Lähmung des Großhirns, des verlängerten Marks und des Rückenmarks hervorrufen, ohne konvulsivische Erscheinungen. Bei jenen der zweiten (der Korykavingruppe), umfassend das Korykavin und das Korykavamin, dominiert eine Erregung der motorischen Zentren bei nur geringer Narkose, welche Erregung danach in allgemeine Lähmung übergeht. Bei jenen der dritten (der Bulbokapningruppe), umfassend das Bulbokapnin, das Korydin und das Korytuberin, steht (wenigstens bei Kaltblütern) nebst einer allgemeinen Narkose eine Steigerung der Reflextätigkeit im Vordergrund des Vergiftungsbildes. Dem Bulbokapnin kommt bei Warmblütern eine ausgesprochene kataleptische Wirkung zu.

Die Körper der ersten Gruppe sind somit vorwiegend lähmende Gifte, die der zweiten und dritten Krampfgifte.

Da, wie erwähnt, die chemische Konstitution dieser Verbindungen noch nicht genau ermittelt ist, sind sie im Hinblick auf das von uns gesteckte Ziel nicht diskutierbar.

Zur Korydalingruppe gehören auch die Alkaloide der Colombowurzel, von denen drei, Iatrorhysin, Columbamin und Palmatin, dargestellt sind. Bei der Oxydation geben sie Korydalin. Die genauere Ermittlung ihrer Konstitution ist jedoch noch nicht erfolgt. Columbamin ist der Methyläther des Iatrorhysins.

## II. Ringsysteme mit zwei Stickstoffatomen im Ring

### 1. Dreigliederiges Ringsystem

Das Diazomethan,  $\text{CH}_2 \begin{array}{c} \diagup \text{N} \\ \parallel \\ \diagdown \text{N} \end{array}$ , die Muttersubstanz der alipathischen

Diazokörper, ist ein gelbes, geruchloses Gas mit höchst giftigen Eigenschaften. Es reizt die Haut und Schleimhäute heftig. Bei seiner Einatmung ruft es Atemnot, Brustschmerzen und Abgeschlagenheit hervor.<sup>1</sup>

1) H. v. Pechmann, Über Diazomethan, Ber. d. deut. chem. Ges. 27, 1888 (1894).



Die Wirkung beruht auf der Abspaltung der außerordentlich stark reaktionsfähigen Methylengruppe, während der Stickstoff molekular entweicht. Es handelt sich sonach nicht um eine dem zyklischen System als solchem zukommende Eigenschaft, sondern um eine individuelle, aus der Unbeständigkeit der Substanz hervorgehende Wirkung.

Der beständigere Diazoessigester,  $C_2H_5 \cdot OOC \cdot \overset{\text{N}}{\underset{\text{N}}{\text{CH}}} \parallel$ , ist pharmakologisch nicht untersucht. In seiner chemischen Reaktionsfähigkeit gleicht er dem Diazomethan.

## 2. Viergliederiges Ringsystem

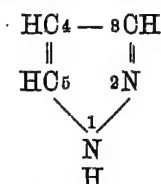
Als Vertreter wäre der Methylenharnstoff,  $\overset{\text{NH}}{\underset{\text{NH}}{\text{CO}}} \text{CH}_2$ , zu nennen.

Physiologisch scheint er nicht näher geprüft worden zu sein.

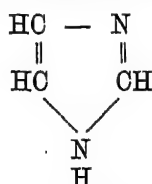
## 3. Fünfgliederiges Ringsystem

### Diazole

Wir unterscheiden folgende Systeme, die durch die verschiedene Stellung der beiden Stickstoffatome zueinander charakterisiert sind:



Pyrazol



Imidazol (Glyoxalin)

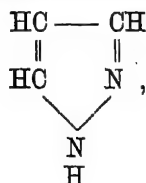
Im Pyrazol werden beide Stickstoffatome benachbart angenommen, im Imidazol sind sie durch eine CH-Gruppe getrennt.

### a) Pyrazole

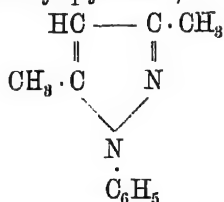
#### a) Pyrazole im engeren Sinne

Die Körper dieser Gruppe, die aus einer Vereinigung von  $\beta$ -Diketonen mit Hydroxylaminderivaten hervorgehen, stehen in chemischer Hinsicht in naher Beziehung zu den auf ähnliche Weise entstehenden Isoxazolen. Auch pharmakologisch kommen sie ihnen nahe.

Pyrazol,

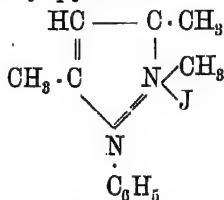


ist pharmakologisch nicht untersucht. In seinem chemischen Charakter steht es dem Benzol nahe.

N-Phenyl-3-, 5-dimethylpyrazol,<sup>1</sup>

erzeugt bei Fröschen zentrale Lähmung mit Aufhebung der Atmung und Reflexerregbarkeit, unter Erhaltenbleiben der peripheren Nervenregbarkeit. Bei Meerschweinchen ruft es, subkutan beigebracht, zunächst Krämpfe, danach zentrale Lähmung und Tod durch Atemstillstand hervor.

Qualitativ gleich, aber etwas intensiver, wirkt das Jodmethylat des N-Phenyl-3-, 5-dimethylpyrazols

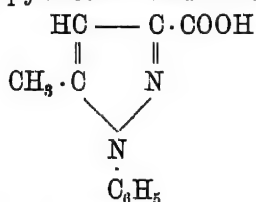


An Fröschen erzeugt es die angeführten Erscheinungen in Gaben von 0,01—0,05 g, am Meerschweinchen in solchen von 0,1—0,2 g bei subkutaner Darreichung.

Ganz gleich verhält sich das Chlormethylat. Beide Verbindungen lassen, wie es scheint, die Erregbarkeit der peripheren motorischen Nerven unbeeinflusst, trotzdem sie ein quaternär gebundenes Stickstoffatom enthalten.

Durch den Eintritt eines freien Karboxyls wird die Wirksamkeit bedeutend herabgesetzt, nicht aufgehoben.

## N-Phenyl-5-methylpyrazol-3-karbonsäure,



bewirkt bei Fröschen, selbst in Gaben von 0,4 g neutralisiert und subkutan beigebracht, nur vorübergehende leichte Lähmungserscheinungen. Erst 0,5 g erzeugen zentrale Lähmung, Erlöschen der Reflexerregbarkeit und Tod. Beim Meerschweinchen haben subkutane Gaben von 0,4 g keine Wirkung, 0,8 g bewirken nur Dyspnoe und Paresen der Extremitäten. Dagegen führt 1 g durch Atmungslähmung zum Tod. Beim

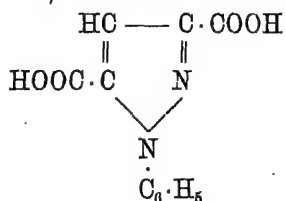
1) H. Tappeiner, Pharmakologische Versuche über einige Pyrazole, insbesondere über die Methylphenylpyrazolcarbonsäure, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 28, 295 (1891).

Kaninchen rufen 1,2 g auf das Körperkilo starke Krämpfe und danach Lähmung hervor.

Das Präparat hat beträchtliche diuretische Eigenschaften in Gaben, die das Nervensystem noch nicht beeinflussen. Es scheint sich um eine direkte Einwirkung auf das Nierenepithel zu handeln. Beim Menschen ist die diuretische Wirkung in Dosen von 1—1,5 g beobachtet worden. Antithermisch wirkt der Körper nicht.

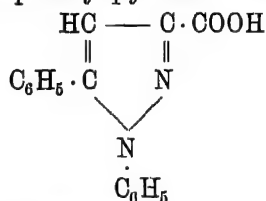
Wird eine zweite Karboxylgruppe in das Molekül eingeführt, so nimmt die Wirkung auf das Zentralnervensystem noch weiter ab, dafür macht sich eine schädliche Wirkung auf das Herz geltend.

N-Phenylpyrazol-3-, 5-dikarbonsäure,



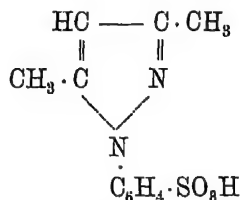
erzeugt beim Frosch in Dosen von 0,5 g in neutralisiertem Zustand, subkutan beigebracht, Muskelflimmern, zentrale Lähmung und Herzstillstand. Beim Meerschweinchen ist die gleiche Menge wirkungslos. 1,3 g erzeugen Krämpfe, Parese und Tod durch Atem- und Herzstillstand.

Eine bedeutend stärkere Wirksamkeit als die beiden genannten Körper besitzt die N-5-Diphenylpyrazol-3-karbonsäure,



Auch bei ihr tritt Herzwirkung auf. 0,1 g der neutralisierten Säure rufen beim Frosch zentrale Lähmung und Herzstillstand hervor, 0,5 g beim Meerschweinchen Dyspnoe, Parese und Atem- und Herzstillstand.

Noch weniger wirksam als Phenylmethylpyrazolkarbonsäure ist N-Phenyl-3-, 5-dimethylpyrazolsulfosäure (1-Sulfophenyl-dimethylpyrazol)<sup>1</sup>



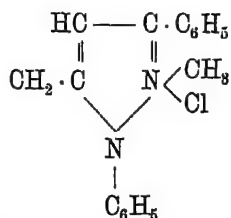
1) H. Tappeiner, Über die pharmakologische Wirkung der Phenylmethylpyrazolsulfosäure und die diuretische Wirkung des Antipyrins, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 30, 231 (1892).

Wie die beiden letzterwähnten Verbindungen macht es aber Herz- und Atmungslähmung. Die kleinste letale Gabe beträgt für das Meerschweinchen 3—4 g. Bei Kaninchen haben selbst intravenöse Injektionen von 5—6 g keine merkbare Wirkung. Diese hohe Indifferenz scheint dafür zu sprechen, daß der Angriffspunkt im Organismus an der Phenylgruppe liegt. Beim Frosch ist die Dosis minima letalis die gleiche wie für die Phenylmethylpyrazolkarbonsäure (0,4—0,5 g).

Beim Kaltblüter lähmt Phenylmethylpyrazolsulfosäure das Zentralnervensystem und sekundär die peripheren Nerven, desgleichen die Atem- und Herztätigkeit. Beim Meerschweinchen wirkt es vorzugsweise auf das Atemzentrum und die Herztätigkeit, außerdem erzeugt es Krämpfe in der Körpermuskulatur. Gleich der Karbonsäure ist es ohne antithermische Wirkung. Dagegen hat es diuretische Eigenschaften, jedoch weit schwächer als die Karbonsäure.

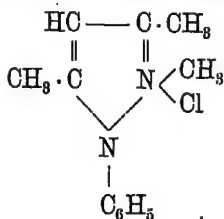
Pyrazol bildet mit Halogenen Substitutionsprodukte, die sehr beständig sind. Pharmakologisch sind sie nicht untersucht.

Das durch Addition von Chlormethyl entstehende Methyl-diphenylpyrazolchlormethylat,



eine quaternäre Base, verhält sich pharmakologisch dem nahe verwandten Phenylmethylisoxazolchlormethylat (siehe dieses) gleich, steht ihm aber quantitativ nach.<sup>1</sup> Es bewirkt beim Frosch in kurzer Zeit Atmungsstillstand und absteigende Lähmung des Zentralnervensystems mit sekundärer Lähmung der peripheren Nerven. Beim Warmblüter (Meerschweinchen, Kaninchen, Hund) erzeugt es Parese der hinteren Extremitäten, Zittern, Zuckungen und klonische Krämpfe. Die Atmung wird verlangsamt und unregelmäßig. Der Tod erfolgt durch Atmungslähmung, während das Herz noch einige Zeit weiter schlägt.

Ganz gleich wirkt Dimethylphenylpyrazolchlormethylat,

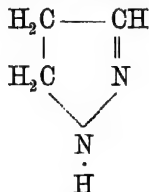


1) K. Tappeiner, l. c. s. S. 602, Anm. 1.

jedoch schwächer. Es soll bemerkt werden, daß sich die Wirkung auf die Atmung durch intravenöse Zufuhr kleiner Mengen, nicht wie mit den Isoxazolen, mit den beiden letzterwähnten Verbindungen beliebig oft wiederholen läßt, offenbar wegen der größeren Giftigkeit der Pyrazole.

#### b) Pyrazoline

Sie sind dihydrierte Pyrazole etwa nach folgendem Schema:

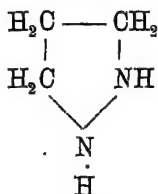


Chemisch sind sie sehr unbeständig und zersetzen sich unter Abgabe des Stickstoffs. Es sind schwache Basen.

Pyrazolin ist eine farblose Flüssigkeit von aminartigem Geruch, leicht löslich in Wasser und Alkohol.

Physiologisch ist diese Gruppe nicht untersucht.

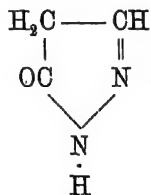
Durch Hydrierung entsteht aus Pyrazolin Pyrazolidin



Auch dieses ist physiologisch nicht untersucht.

#### c) Pyrazolone

Pyrazolon ist aus dem Pyrazol entstanden zu denken durch den Vertausch der 5-Methylengruppe gegen ein Karbonyl. Es wird auch als 5-Pyrazolon bezeichnet.

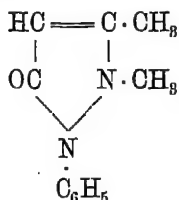


Es besitzt schwach basischen und zugleich schwach sauren Charakter.

Es bildet farb- und geruchlose Nadeln, die in Wasser und Alkohol leicht, in Äther schwer löslich sind.

Pharmakologisch ist es nicht näher untersucht.

Wohl aber sind Derivate von ihm vielfach Gegenstand der Untersuchung gewesen. Als ein solches ist Phenylmethylpyrazolon (1-Phenyl-2-3-Dimethylpyrazolon)



zu nennen.

Es erzeugt wie die Pyrazolderivate Krämpfe, die bei weiterer Steigerung in Lähmung übergehen. Desgleichen schädigt es das Atmungszentrum und das Herz, verursacht beschleunigte und danach verlangsamte, oberflächliche Atmung und gesteigerte und späterhin abgeschwächte Herztätigkeit. In großen Dosen bringt es die Atem- und Herztätigkeit zum Stillstand. Tödlich ist beim Warmblüter (Kaninchen, Meerschweinchen, Katze) 1 g auf das Körperkilo, bei Hunden, wie es scheint, schon 0,5 g. Vom Frosch werden 0,1 g auf 100 g Gewicht symptomlos ertragen. 0,15 g verursachen Stupor, verbunden mit geringer Reflexsteigerung. Erst Gaben von 0,3—0,5 g auf 100 g wirken unter starken Reflexkrämpfen, verbunden mit allgemeiner Lähmung, kurzfristig tödlich. Es hat eine ausgesprochene zerstörende Wirkung auf das Hämoglobin.

In kleineren, noch nicht krampferregenden Dosen hat es deutliche antithermische und antineuralgische Eigenschaften.<sup>1</sup>

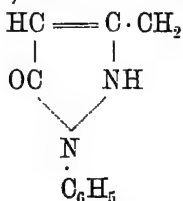
Es ist unter der Marke Antipyrin schon vor mehr als drei Jahrzehnten als Antipyretikum und Antineuralgikum in die Therapie eingeführt worden<sup>2</sup> und hat seine Stelle trotz vielfacher Konkurrenz bis heute behaupten können.

Dem Antipyrin haften auch in therapeutischen Dosen unerwünschte Nebenwirkungen an, die seinen Gebrauch nach dem ersten Siegeslauf etwas eingeschränkt haben. Es erzeugt bei manchen Menschen Hautausschläge, bei anderen Magendarmbeschwerden oder, was von größerer Bedeutung ist, Herzerscheinungen und Kollapszustände. Aus diesem Grunde hat man nach analogen Verbindungen und Derivaten gesucht, welche, bei Erhaltenbleiben seiner wertvollen Eigenschaften, von Nebenwirkungen möglichst frei sind. Durch diese Bemühungen ist man über die Bedeutung der verschiedenen Atomgruppen für das Zustandekommen der Einzelwirkungen orientiert worden.

1) Léon-Arduin, Contribution à l'étude physiologique et thérapeutique de l'antipyrine, Bull. génér. de Thérap. (1885) 241. — L. Blumenau, Virchow-Hirsch's Jahresber. (1887) I, 410. — E. Fröhner, Monatsh. f. prakt. Tierheilk. 5, 399.

2) W. Filehne, Über das Antipyrin, ein neues Antipyreticum, Zeitschr. f. klin. Med. 7, 641 (1884).

Einen merklichen Einfluß auf das antithermische Vermögen scheint die 2-Methylgruppe zu haben, denn 1-Phenyl-3-Methylpyrazolon

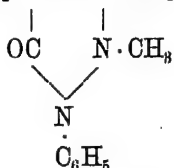


ist viel weniger wirksam. Unerläßlich, wie von vornherein zu erwarten stand, ist der Phenylrest. Dennoch ist zu bemerken, daß auch phenylfreie Pyrazolone die Temperatur, wenn auch nur schwach und nur in toxischen Dosen, herabzusetzen vermögen.<sup>1</sup> Hierbei handelt es sich um eine Wirkung, wie sie auch den Hydrazinen, als welche eben auch die Pyrazole aufzufassen sind, zukommt. Es mag das eine indirekte Wirkung (vielleicht durch Blutschädigung) sein.

Die Einführung eines Tolyrestes [ $\text{C}_6\text{H}_4(\text{CH}_3)-$ ] an Stelle eines Phenyls, also die Methylierung des Benzolringes, hat keine wesentliche Änderung zur Folge. Tolypyrin<sup>2</sup> wirkt nicht stärker antipyretisch als Antipyrin, es beeinflußt in therapeutischen Dosen den Zirkulationsapparat noch ungünstiger und scheint weniger stark analgetisch zu wirken.<sup>3</sup>

Der Ersatz des am 4-Kohlenstoff haftenden Wasserstoffs durch eine Aminogruppe bedingt eine Abnahme der Wirksamkeit bis auf etwa die Hälfte.

4-Aminoantipyrin,  $\text{NH}_2 \cdot \text{C} = \text{C} \cdot \text{CH}_3$



wirkt beim Kaninchen erst in Dosen von 2 g auf das Körperkilo letal. Der Frosch erträgt 0,4 g auf 100 g Gewicht symptomlos. Qualitativ kommt es dem Antipyrin gleich.

Wie man den mildernden Einfluß der Aminogruppe auf die erregenden Eigenschaften des Antipyrins zu erklären hat, ist noch nicht ersichtlich, ist doch auch der Ammoniakrest Träger gleicher Eigenschaften.

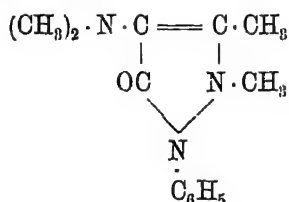
Werden im Aminoantipyrin die beiden Aminwasserstoffatome durch Methylgruppen ersetzt, so nimmt die motorische Wirkung bedeutend zu, wie ja Alkylierung der Aminogruppe meist eine Zunahme der Ammoniak-eigenschaften nach sich zieht.

1) Th. Curtius, Studien über das Hydrazin, Ber. d. dent. chem. Ges. **26**, 408 (1893).

2) P. Guttman, Über Tolypyrin, Berl. klin. Wochenschr. (1893) Nr. 11.

3) Liebreich, Therapeut. Monatsh. (1893) 180. — F. v. zur Mühlen, Über zwei neue Arzneimittel, Inaug.-Diss. Jarjew (1894).

4-Dimethylaminoantipyrin (1-Phenyl-2-, 3-dimethyl-4-dimethylamino-5-pyrazolon)

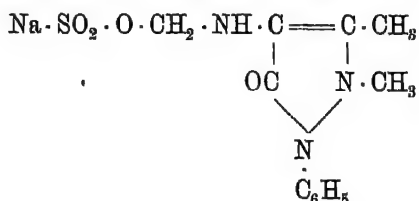


ist an Warmblütern sechs- bis achtmal so giftig als Aminoantipyrin (gleich drei- bis viermal giftiger als Antipyrin), ebenso ist das antipyretische Vermögen größer und die Wirkung anhaltender. Die letale Dosis beträgt beim Kaninchen 0,25—0,35 g auf das Körperkilo, 0,1 g peroral verabreicht rufen Krämpfe, Atembeschleunigung und Speichelfluß hervor. Beim Frosch sind 0,03 g auf 100 g Gewicht wirksam, 0,07 bis 0,15 g sind tödlich unter Krämpfen und allgemeiner Lähmung. Dabei wird auch die periphere Nervenregbarkeit aufgehoben.

Es ist unter dem Namen Pyramidon in den Handel gekommen.<sup>1</sup>

Es ist ein gutes Antithermikum und Antineuralgikum. Es hat vor dem Antipyrin voraus, daß eruptive Erscheinungen seitens der Haut sich erheblich schwächer gestalten. Es kann als das therapeutisch wertvollste aller Pyrazolone bezeichnet werden. Dosis: 0,1—0,4 g.

Das eine Methylsulfoxyssäure an der Aminogruppe tragende Aminoantipyrin, die 1-Phenyl-2-, 3-dimethyl-5-pyrazolon-4-aminomethansulfosäure (resp. ihr Natronsalz),



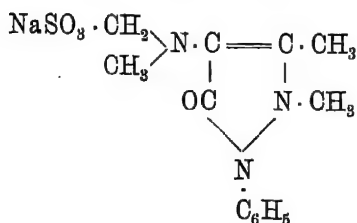
verhält sich wie Pyramidon.<sup>2</sup> Es ist unter der Marke Melubrin im Handel, besitzt aber vor jenem keine Vorzüge.

Das gleiche gilt für die durch den Ersatz des freien Aminwasserstoffs durch einen Methylrest erhaltene 1-Phenyl-2-3-dimethyl-5-pyrazolon-4-methylaminomethansulfosäure,

1) W. Filehne, Das Pyramidon, Zeitschr. f. klin. Med. 32, 569 (1897). — Filehne (und Spiro), Über das Pyramidon, ein Antipyrinderivat, Berl. klin. Wochenschr. (1896) Nr. 48.

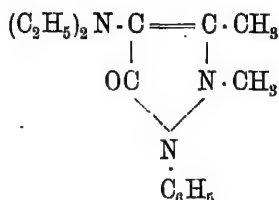
2) Loening, Über phenyldimethylpyrazolonamidomethansulfosaures Natrium, ein neues Antipyretikum und Spezifikum gegen den akuten Gelenkrheumatismus, Münch. med. Wochenschr. (1912) Nr. 9, 10 u. 11).





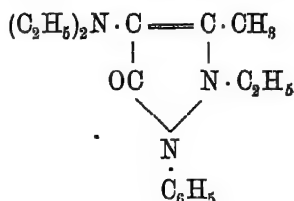
Ihr Natronsalz ist unter der Marke Novalgin in den Handel gekommen.

Das nächste Homologe des Pyramidons, das Diäthylaminoantipyryn (1-Phenyl-2-,3-dimethyl-4-diäthylaminopyrazolon)



übertrifft quantitativ das Pyramidon nicht. Der Ersatz der Methyl- durch Äthylgruppen steigert also hier die Wirksamkeit nicht nachweisbar. Dagegen erhöht derjenige einer Methyl- durch eine Äthylgruppe in der 2-Stellung sowohl die antithermische Kraft, wie auch die Giftigkeit.

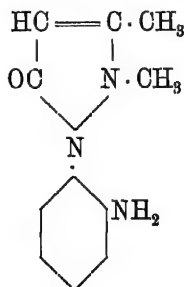
1-Phenyl-, 2-äthyl-3-methyl-4-diäthylaminopyrazolon



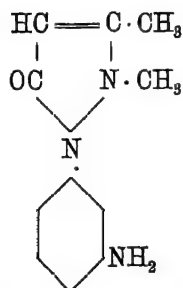
übertrifft an Wirksamkeit das vorerwähnte Produkt.

Die Aminogruppe hat den gleichen herabmindernden Einfluß, wenn sie, statt in den Pyrazolon-, in den Benzolring eingeführt wird.

o-Aminoantipyryn

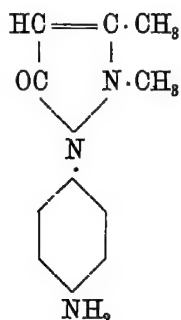


wie auch m-Aminoantipyrin



stehen nach Versuchen an Kaninchen antithermisch und toxisch hinter dem Antipyrin zurück,<sup>1</sup> etwa im selben Rang wie 4-Aminoantipyrin. Diese Tatsache ist interessant, da sie uns zeigt, daß im Organismus der Benzolring vom Pyrazolonkern jedenfalls nicht abgespalten wird, denn sonst entstünde hier Anilin, das ja ein ausgesprochenes toxisches und antithermisches Vermögen hat.

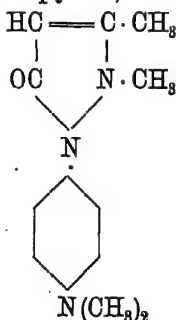
Wirksamer als die Ortho- und Metaverbindung ist das Paraderivat, das p-Aminoantipyrin,



wie ja bei fast allen Benzolabkömmlingen die Paraverbindungen den Metaverbindungen an physiologischer Kraft überlegen sind.

Wird die Aminogruppe durch Alkylierung dynamisch verstärkt, so nimmt die Wirksamkeit zu. Es liegen also hier ganz ähnliche Verhältnisse wie beim Pyramidon vor.

1-p-Dimethylaminoantipyrin,

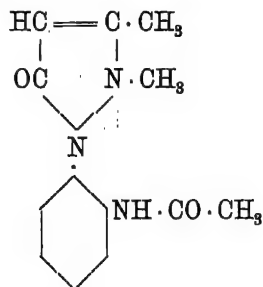


1) J. Biberfeld, Pharmakologische Studien über einige Pyrazolonderivate, Zeitschrift f. exp. Path. u. Therap. 5, 28 (1909).

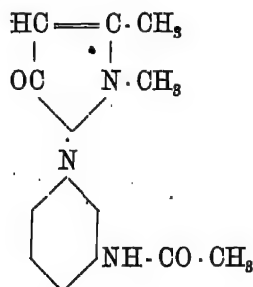
kommt in seinem antithermischen Vermögen dem Pyramidon gleich, in seiner Giftigkeit übertrifft es dasselbe sogar. Doch kommen mehr Lähmungs- als Krampfwirkungen zum Ausdruck; es fehlen die für Pyramidon charakteristischen Krampferscheinungen. Die Dosis minima letalis beträgt für den Hund 0,2 g auf das Körperkilo.

Der Wirkungsgrad des Aminoantipyrins wird herabgesetzt durch die Einführung eines Acetylrestes in die Aminogruppe.

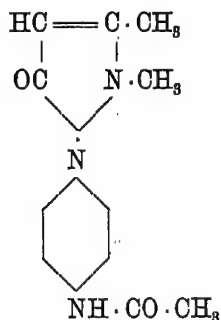
1-o-Acetylaminoantipyrin,



und 1-m-Acetylaminoantipyrin,

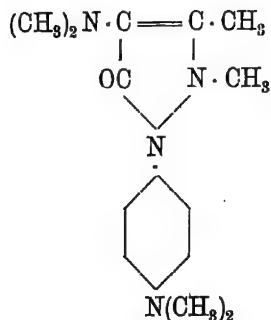


haben nur sehr geringe Wirksamkeit. Etwas kräftiger ist die des 1-p-Acetylaminoantipyrins



Wird eine Dimethylaminogruppe sowohl in den Pyrazolon- wie in den Benzolring eingeführt, so steigern sich namentlich die motorischen Eigenschaften, ohne daß jedoch die antithermische Kraft entsprechend an Intensität zunimmt.

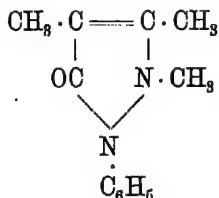
1-p-Dimethylamin-4-dimethylaminoantipyrin (p-Dimethylaminopyramidon)



übersteigt bei Hunden und Kaninchen an Giftigkeit das Pyramidon um ein Vielfaches, während das antipyretische Vermögen selbst in Dosen, die den toxischen sehr nahe kommen, relativ gering ist. Nach letalen, Dosen erfolgt beim Kaninchen der Tod unter Krämpfen, wie nach Pyramidon.

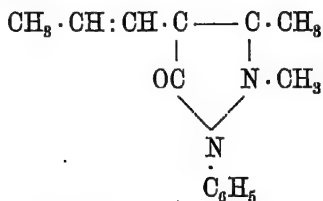
Wird im Antipyrin das 4-Wasserstoffatom durch ein Alkyl ersetzt, so resultiert eine Zunahme der Wirksamkeit, doch bestimmt erst die Natur des Alkyls, nach welcher Richtung sie erfolgt.

4-Methylantipyrin (1-Phenyl-2-,3-,4-trimethylpyrazolon),



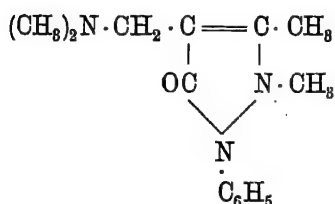
übertrifft Antipyrin an antithermischer und motorischer Kraft. 0,7 g auf das Körperkilo töten Kaninchen in 30 Minuten unter Krämpfen.

4-Allylantipyrin,



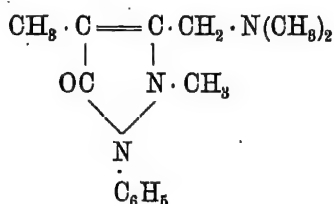
ist motorisch noch wirksamer. Schon 0,3 g auf das Körperkilo töten unter Krämpfen.

Wird im 4-Methylantipyrin ein Wasserstoffatom der 4-Methylgruppe durch eine Dimethylaminogruppe ersetzt, so resultiert eine Verbindung (1-Phenyl-2-,3-dimethyl-4-dimethylaminomethylpyrazolon), die gewissermaßen ein höheres Homologe des Pyramidons darstellt.



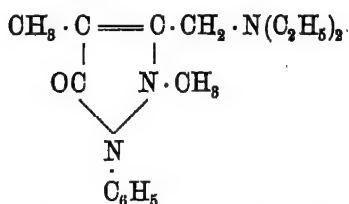
Antithermisch und motorisch steht sie hinter ihm zurück, übertrifft aber das Antipyrin.

Die Wirksamkeit ist dagegen größer, wenn die Dimethylamino-Gruppe dem 3-Kohlenstoff angegliedert ist. 1-Phenyl-2-,4-dimethyl-3-dimethylaminomethylpyrazolon



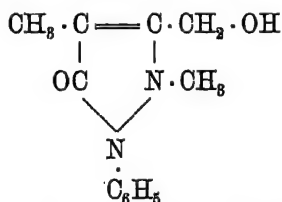
ist dem Pyramidon überlegen. Es tötet Kaninchen schon in Dosen von 0,15—0,2 g auf das Körperkilo unter Streckkrämpfen.

Die entsprechende Diäthylaminoverbindung, das 1-Phenyl-2-,4-dimethyl-3-diäthylaminomethylpyrazolon



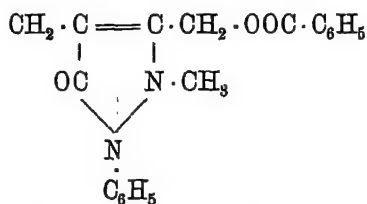
steht quantitativ hinter dem Methylderivat zurück. Also auch hier hat, wie beim Pyramidon, der Ersatz der Methyl- durch Äthylgruppen keinen verstärkenden Effekt.

Wird im Trimethylphenylpyrazolon an Stelle der dem 3-Kohlenstoff anhaftenden Methylgruppe eine Oxymethylgruppe eingeführt, unter Bildung also von 1-Phenyl-2-,4-dimethyl-3-methylolpyrazolon,



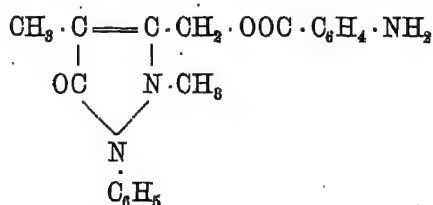
so nimmt die Gesamtwirksamkeit ab. Die Verbindung steht nicht nur hinter dem Trimethylderivat, sondern auch hinter dem Antipyrin zurück.

Noch schlechter wirkt der entsprechende Benzoyl ester (1-Phenyl-2-,4-dimethyl-3-benzoylmethylolpyrazolon)



Das gleiche gilt für den Salicylsäure ester und den Acetylsalicylsäure ester. Die Schwächung wird auch durch Einführung einer Aminogruppe in den Benzolring nicht aufgehoben.

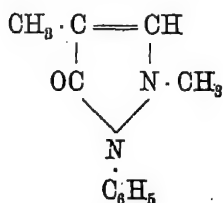
1-Phenyl-2-,4-dimethyl-3-p-aminobenzoylpyrazolon



hat nur geringen Einfluß auf die Fiebertemperatur.

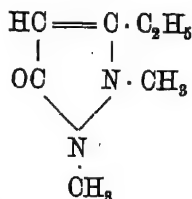
Von Interesse ist das Verhalten der Ortsisomeren des Antipyrins und Pyramidons.

1-Phenyl-2-,4-dimethylpyrazolon



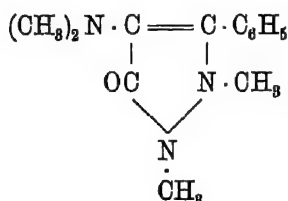
hat unsichere antithermische Wirkung.

1-,2-Dimethyl-3-phenylpyrazolon (Isoantipyrin)



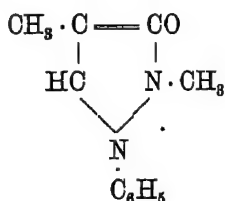
ist ungefähr gleichwertig mit Antipyrin, es übertrifft es um ein wenig in seinen motorischen Wirkungen, nicht aber in seinen antithermischen.

1-,2-Dimethyl-3-phenyl-4-dimethylaminopyrazolon (Isopyramidon),



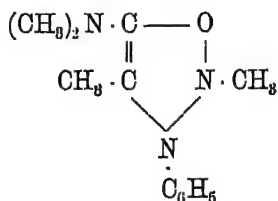
steht motorisch und toxisch hinter dem Pyramidon zurück. Es ruft selbst in Dosen von 1 g auf das Körperkilo keine Krämpfe hervor. Antithermisch ist es vielleicht dem Pyramidon überlegen.

1-Phenyl-2-4-dimethyl-3-pyrazolon, mit der Carbonylgruppe also in der 3-Stellung ([3]-Antipyrin)<sup>1</sup>



ist sowohl für Kalt- wie für Warmblüter wesentlich giftiger als das gewöhnliche Antipyrin. Es lähmt Frösche vorübergehend in Dosen von 0,06 g auf 100 g und tötet sie in solchen von 0,1 g, während, wie wir gesehen haben, das gewöhnliche Antipyrin ([5]-Antipyrin) in Dosen von 0,1 g noch symptomlos ertragen wird. Beim Hund führen 0,2 g auf das Körperkilo Tod unter schweren motorischen Erscheinungen herbei. Bei der Katze genügen dazu 0,17 g, beim Meerschweinchen 0,15 g. Für das Kaninchen sind 0,3 g notwendig.

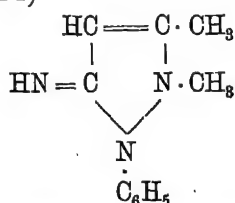
Das 4-Dimethylaminoderivat des [3]-Antipyrins, das [3]-Pyramidon



ist viel weniger giftig als das gewöhnliche Pyramidon (das [5]-Pyramidon). Es sind vier- bis fünfmal größere Dosen notwendig, um letal zu wirken (etwa 1 g auf das Körperkilo subkutan beim Kaninchen und beim Hund). Antithermisch steht es hinter ihm zurück.

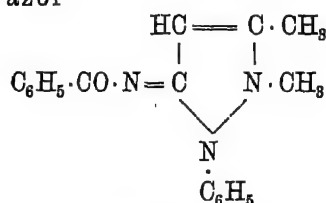
1) R. Kobert, Beiträge zur Kenntnis einiger Pyrazolonderivate, Zeitsch. f. klin. Med. 62, 57 (1907).

Durch Umtausch des in der 5-Stellung des Antipyrins befindlichen Sauerstoffatoms gegen einen zweiwertigen Iminorest gelangt man zum Iminopyrazol (Iminopyrin)

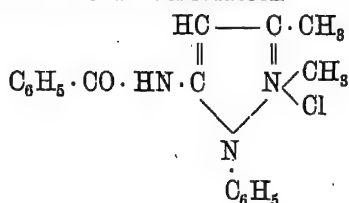


Das neutralisierte, in freiem Zustande stark basisch reagierende Produkt erweist sich Warmblütern gegenüber nicht als besonders giftig. Beim Menschen ist es nicht geprüft worden.

Vom Iminopyrazol sind verschiedene Derivate hergestellt und pharmakologisch geprüft. Zu nennen ist das 1-Phenyl-2-,3-dimethyl-5-benzoyliminopyrazol

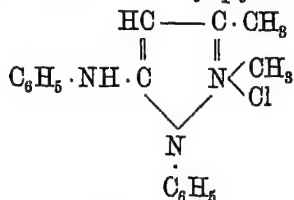


resp. dessen salzsaures Salz. Dasselbe ist nicht bloß als Säure, sondern als Ammoniumbase, nämlich als 1-Phenyl-3-methyl-5-benzoylimino-methylpyrazoloniumchlorid aufzufassen



Es ist giftiger als Antipyrin. 0,25 g auf das Körperkilo subkutan und 0,7 g peroral töten Kaninchen unter Krämpfen. In kleineren Dosen betäubt es. Antipyretisch wirkt es nur unerheblich.<sup>1</sup>

Weit giftiger ist das an Stelle einer Iminogruppe einen Anilinrest enthaltende, als Anilopyrin bezeichnete Produkt, das 1-Phenyl-2-,3-dimethyl-5-anilidopyrazolon, resp. sein salzsaures Salz, das 1-Phenyl-3-methyl-5-anilidomethylpyrazoloniumchlorid,

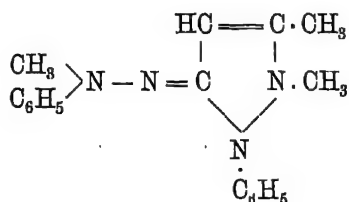


1) Biberfeld, l. c. S. 610, Anm. 1.

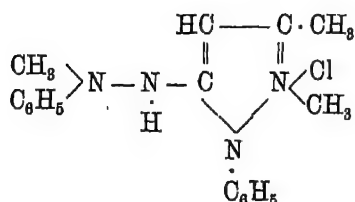


Es ist auch als Kombination eines Anilins und eines Antipyrins aufzufassen. Es tötet Frösche in Dosen von 0,015 g auf 100 g Gewicht und Kaninchen in solchen von 0,015 g auf das Körperkilo unter Krämpfen und nachfolgender Lähmung. In den geprüften Dosen hat es abweichend vom freien Anilin keine deletären Eigenschaften gegenüber dem Blute.<sup>1</sup> Beachtenswert ist die hohe Giftigkeit des Produktes im Gegensatz zum schon erwähnten 1-Acetylaminopirazin, das eine Aminogruppe in der 1-Phenylgruppe enthält, im übrigen ein Pyrazolon ist. Es ist, wie wir gesehen haben, nur wenig giftig.

Als ein weiteres Derivat des Iminopyrins ist das Methylphenylhydrazinopyrazol



zu nennen, das in Gestalt seines salzsauren Salzes



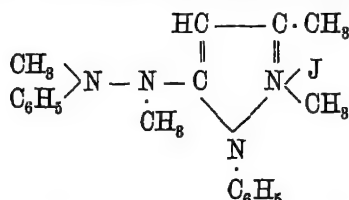
untersucht wurde.<sup>2</sup> Es zeigt wegen des Besitzes eines Phenylhydrazinradikals ein besonderes Interesse, da Phenylhydrazine auch antithermische, nebenbei allerdings auch blutzersetzende Eigenschaften haben. Auf die antithermische Wirkung scheint es nicht geprüft worden zu sein. Dagegen auf seine motorischen Eigenschaften. Eine Reizwirkung auf das Zentralnervensystem, wie sie den übrigen Pyrazolen, das Antipyrin und Pyramidon inbegriffen, zukommt, fehlt ihm, sowohl gegenüber dem Warm-, wie dem Kaltblüter, wohl aber lähmt es das Zentralnervensystem. In vitro ist es Methämoglobinbildner, dagegen nicht in vivo, selbst bei tödlichen Dosen nicht. In vitro wird neben Methämoglobin auch Kathämoglobin, eine mit jenem verwandte, aber eine noch tiefere Modifikation des Blutfarbstoffes darstellende Substanz, gebildet.<sup>3</sup>

1) R. Kobert, Pharmakologische Versuche mit einigen 2-5-Pyridinen, Zeitschr. f. exp. Path. u. Therap. 9, 614 (1911).

2) R. Kobert, s. Anm. 1.

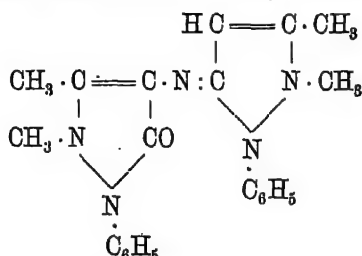
3) R. Kobert, s. Anm. 1.

Das Jodmethylat des Methylphenylhydrazinopyrazols,



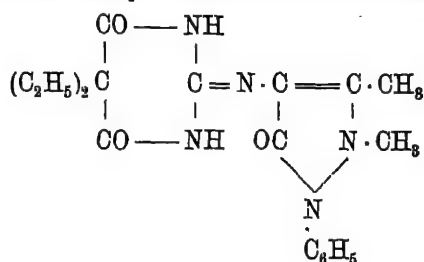
das sich außer dem Jodgehalt von dem vorerwähnten dadurch unterscheidet, daß im Hydrazinradikal sämtliche vier an Stickstoff gebundenen Wasserstoffatome durch organische Reste ersetzt sind, hat keine Blutwirkung. Es lähmt als quaternäre Ammoniumbase die peripheren Endigungen der motorischen Nerven, eine Eigenschaft, die dem Chlorhydrat des Methylphenylhydrazinopyrazols abgehen soll. Bezüglich der Erklärung des verschiedenen Verhaltens beider Substanzen verweise ich auf die Darlegungen auf S. 391.

Das durch Kondensation eines Aminoantipyrin- und eines Antipyrinmoleküls erhaltene Antipyryliminopyrazol



resp. sein Chlorhydrat (das eine salzsaure Ammoniumbase darstellt) wirkt nur schwach fieberwidrig. Stärker wirkt das Chlorhydrat des Methylantipyryliminopyrazol, das sich vom vorhergehenden durch den Besitz einer Methylgruppe am 4-Kohlenstoffatome des Iminopyrinringes unterscheidet. Es kommt dem Pyramidon nahe. Auch in ihren motorischen Eigenschaften unterscheiden sich beide Basen, indem erstere an Wirkungsintensität hinter der letzteren zurücksteht. Diese ist giftiger als Pyramidon, sie tötet Hunde in Dosen von 0,2 g auf das Körperkilo. Bei Fröschen haben beide starkes Endlähmungsvermögen.

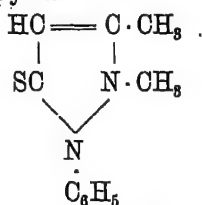
Interessant ist, daß eine Kombination von Aminoantipyrin mit Veronal,



die nach ihrer Konstitution die Wirkungen des Antipyrins und des Veronals vereinigen sollte, weder antithermisch noch hypnotisch wirkt.

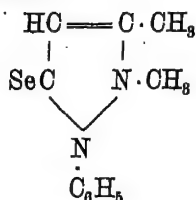
Ebensowenig brauchbar ist Bisantipyryl-piperazin<sup>1</sup> und Thio-bisantipyryn.<sup>2</sup> Dagegen ist 4-Piperidylantipyryn wirksam, wenn- gleich weniger als Pyramidon. Seine Giftigkeit übersteigt die des letz- teren. 0,6 g auf das Körperkilo per os gereicht töten Kaninchen inner- halb 24 Stunden.

Das dem Antipyrin analog gebaute, an Stelle des Sauerstoffs einen Schwefel enthaltende Thiopyrin<sup>3</sup>



hat entfiebrernde Eigenschaften, jedoch in geringerem Grade als Anti- pyrin.<sup>4</sup> Seine Giftigkeit übertrifft beim Warmblüter und Menschen die des letzteren nicht, wohl aber beim Frosch. Es löst Krämpfe aus in Dosen, die beim Antipyrin wirkungslos sind. Auf das Blut hat es gleich dem Antipyrin keine zersetzende Wirkung.

Wie Thiopyrin verhält sich das Selenopyrin, das an Stelle des Schwefels ein Atom Selen enthält.



Von allen den besprochenen Derivaten oder Isomeren des Anti- pyrins hat sich mit Ausnahme des Pyramidons und vielleicht Isopyra- midons keines als der Muttersubstanz in der therapeutischen Verwertung überlegen erwiesen. Dem Pyramidon haften aber, wenn auch in schwächerem Maße, die gleichen Nebenwirkungen wie der nicht amidierten Ver- bindung an.

Da Umlagerungen im Molekül oder die Verkettung mit sonst die Wirksamkeit resp. Giftigkeit abschwächenden Radikalen nicht den er-

1) W. Luft, Über einige synthetische Basen aus 4-Aminoantipyrin, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **38**, 4044 (1905).

2) P. Höltzcke, Beiträge zur Kenntnis organischer Schwefelverbindungen usw. Inaug.-Diss. Rostock (1891).

3) A. Michaelis, Über Thio- und Selenantipyrin und über die Konstitution des Antipyrins, Liebigs Annal. **320**, 1 (1902).

4) Stolzenberg, Über Thiopyrin, Inaug.-Diss. Rostock (1903). — R. Kobert, l. c. s. S. 617, Anm. 1.

wünschten Erfolg gehabt haben, hat man das unveränderte Molekül mit anderen Verbindungen verschmolzen, unter anderem auch mit solchen, die eine gleichsinnige pharmakodynamische Wirksamkeit besitzen. Dadurch hoffte man eine Verschärfung des Effektes, bzw. da von jeder Komponente eine geringere Menge zur Herbeiführung des Effektes nötig ist, eine Verringerung der Intensität der Nebenwirkungen herbeiführen zu können. Solchen Verbindungen sind wir schon bei anderem Anlaß begegnet, beim Chloral, Phenacetin usw.

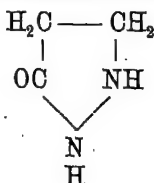
Zu Präparaten solcher Art gehört das aus der Verbindung eines Moleküls Antipyrin mit einem Molekül Salicylsäure hervorgehende Antipyrinsalicylat, das unter dem Namen Salipyrin<sup>1</sup> in den Handel eingeführt wurde.

Es hat sich als gutes Antipyretikum, Antineuralgikum und Antirheumatikum bewährt. Die Nebenwirkungen des Antipyrins treten aber nicht weniger zutage, als im Stammpreparat. Dosis: 0,5—1 g.

Ihm anzureihen ist das analoge Acetylsalicylsäurepräparat (Acetopyrin)<sup>2</sup>, sowie das salicylessigsäure Antipyrin (Pyrosal).<sup>3</sup> Weiter ist zu nennen das salicylsäure Tolypyrin (Tolysal)<sup>4</sup>, das mandelsäure Antipyrin (Tussol), das kampfersäure Antipyrin, das gerbsäure Antipyrin, das aus einer Kombination von Chloralhydrat mit Antipyrin hervorgehende Hypnal oder Hypnol, das Chinopyrin, eine Kombination von Antipyrin mit Chinin, das Anilipyrin, erhalten durch Zusammenschmelzen eines Äquivalentes Antifebrin und zweier Äquivalente Antipyrin usw.

Alle diese Verbindungen bieten gegenüber dem Antipyrin keine Vorteile. Chinopyrin ist peroral sogar außerordentlich giftig, während Anilipyrin sich wie eine Mischung von Antifebrin und Antipyrin verhält. Die meisten dieser Verbindungen werden im Organismus in ihre Komponenten zerlegt, Tolysal und Tussol schon durch die Salzsäure des Magens. Das gerbsäure Antipyrin hat vor reinem Antipyrin den Vorteil, fast geschmacklos zu sein.

Das vom Pyrazolidin schematisch sich ableitende Pyrazolidon,



1) P. Guttman, Über Salipyrin, Berl. klin. Wochenschr. (1890) Nr. 37.

2) J. Winterberg und R. Braun, Über „Acetopyrin“, ein neues Antipyretikum, Wien. klin. Wochenschr. (1900) 873.

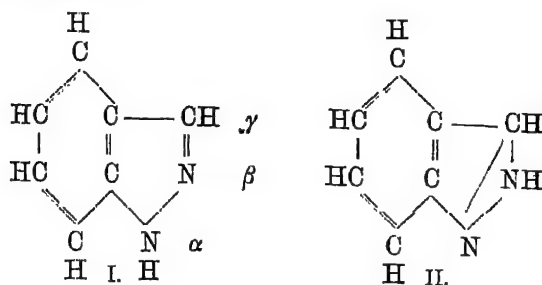
3) Burghart, Über Pyrosal und Phenosal, Deutsch. med. Wochenschr. (1898) 645.

4) A. Hennig, Über Tolysal, Deutsch. med. Wochenschr. (1893) 193.

das Analogon des [5]-Pyrazolon, scheint nicht näher untersucht worden zu sein.

#### d) Benzopyrazole

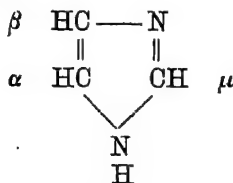
Vom Pyrazol leitet sich durch Kondensation mit einem Benzolring das Benzopyrazol ab. Hierbei besteht ein Unterschied, je nachdem die Imidogruppe oder der Stickstoff des Pyrazols an einen Kohlenstoff gebunden ist. Im ersteren Fall handelt es sich um Isindazol (I), im letzteren um Indazol (II):



Diese Verbindungen sind physiologisch nicht geprüft worden, ebenso wenig wie die hydrierten Produkte und die entsprechenden Ketone (Indazolol).

#### $\beta$ ) Imidazole

Imidazol (Glyoxalin)



bewirkt in Form seines Chlorhydrates beim Kalt- wie auch beim Warmblüter gesteigerte motorische Erregbarkeit, Muskelzittern und krampfartige Zuckungen. Beim Frosch sind hierzu 0,1 g auf 100 g Körpergewicht endolymphal notwendig<sup>1</sup>, beim Hund und der Katze 0,15—0,2 g auf das Körperkilo peroral.<sup>2</sup> 0,4 g pro 100 g Körpergewicht bewirken beim Frosch nach anfänglicher allgemeiner Paralyse gesteigerte Erregbarkeit, klonische Zuckungen am ganzen Körper, Opisthotonus, Aufhebung der Atmung, allgemeine Lähmung und Tod nach einigen Stunden.<sup>1</sup> In größeren Dosen schädigt es auch beim Säugetier das Herz, indem es seine Schlagfolge herabsetzt und die Pulsationen verkleinert.

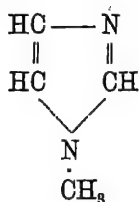
1) Eigene Beobachtungen.

2) K. Gundermann, Über die pharmakologische Wirkung einiger halogensubstituierter Imidazole, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 65, 259 (1911). — H. Auvermann, Zur Kenntnis der Wirkungen des Imidazols, ebenda 84, 155 (1918).

Es wirkt erregend auf die parasympathisch innervierte Muskulatur, so den Uterus, die Darmwand, die Muskulatur der Bronchiolen. Demzufolge erzeugt es Durchfall und Dyspnöe. Auch der Blutdruck wird leicht gesteigert, durch Reizung der peripheren Gefäßwände. Der isolierte Meerschweinchenuterus wird sowohl im graviden, wie im puerperalen Zustand stark kontrahiert. Auf die Pupille des enukleierten Frosch-  
 auges ist es in einprozentiger Lösung wirkungslos. Es verhält sich somit gleich dem  $\beta$ -Imidazolyläthylamin, aber schwächer. Die Seitenkette wirkt also verstärkend.

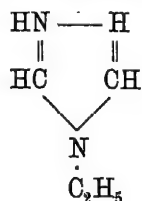
Imidazol hat stärkeren basischen Charakter als Pyrazol.

Stärker, aber im übrigen gleich wirkt Methylimidazol (Oxal-methylin)



Bei der Katze erzeugt sein salzsaures Salz in Dosen von 0,3 g auf das Körperkilo heftige Krampfanfälle mit Opisthotonus<sup>1</sup>, daneben Mydriasis. Beim Hund bewirken schon 0,02 g auf das Körperkilo allgemeines Zittern, Erbrechen und Lähmung der hinteren Extremitäten, von denen sich die Tiere aber nach wenigen Stunden wieder erholen. In größeren Dosen treten die motorischen Lähmungen, besonders der hinteren Extremitäten, in den Vordergrund der Erscheinungen. Größere Dosen lähmen das Atemzentrum.<sup>2</sup>

Nicht wesentlich stärker wirkt Äthylimidazol (Oxaläthylin)



Es erzeugt beim Frosch in Dosen von 0,08—0,1 g auf 100 g Gewicht<sup>3</sup> zunächst Lähmungserscheinungen, an den Hinterbeinen beginnend,

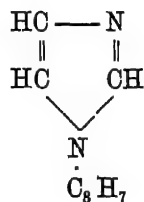
1) H. Schulz und J. N. Mayer, Weiterer Beitrag zur Kenntnis der Wirkung der Oxalbasen auf den Tierkörper, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 16, 256 (1883). — J. M. Mayer, Experimentelle Beiträge zur Kenntnis der Wirkungen der Oxalbasen, Inaug.-Diss. Bonn (1882).

2) K. Kowalevsky, Über das Schicksal des Histidins im Körper des Hundes, Biochem. Zeitschr. 23, 1 (1910).

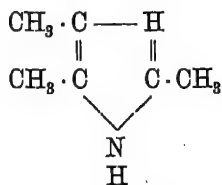
3) H. Schulz, Über einige Wirkungen des salzsauren Oxaläthylins, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 13, 304 (1881).

verbunden mit Reflexsteigerung, die sich bis zu spontanen Muskelkrämpfen der gelähmten Muskelgruppen steigert, danach Mydriasis, Benommenheit des Sensoriums, Erlöschen der Reflexfähigkeit und Sinken der Atem- und Herztätigkeit bis zum Stillstand. Es lähmt die Vagusendigungen im Herzen und vermag dadurch den Muskarinstillstand des Herzens aufzuheben.

In jeder Hinsicht ganz gleich verhält sich das Propylimidazol (Oxalpropylin)



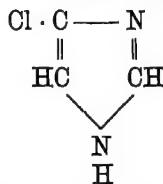
$\alpha$ - $\beta$ - $\mu$ -Trimethylimidazol



bewirkt beim Frosch in Dosen von 0,02 g, subkutan beigebracht, allgemeine Lähmung, die nach Stunden wieder vergeht.<sup>1</sup>

Durch Chlorierung wird die Wirkung des Methylimidazols insofern wesentlich verändert, als die zentral lähmenden (narkotischen) Eigenschaften ganz in den Vordergrund des Vergiftungsbildes rücken. Die Wirkung des Chlors ist so stark, daß sie sich der zyklischen Verbindung aufdrängt.

$\beta$ -Chlormethylimidazol (Chloroxalmethylin)



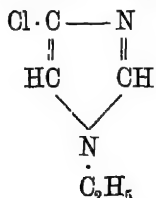
bewirkt in Mengen von 0,05—0,1 g, subkutan gereicht, beim Frosch zentrale Lähmung mit allmählichem Erlöschen der Reflexerregbarkeit (auch des Kornealreflexes). Allmählich überträgt sich die Lähmung auf die peripheren (motorischen) Nerven. Ebenso wird die Atmung und die Herztätigkeit ergriffen.

Das Herz zeigt keine ordentliche Diastole mehr, sondern verharrt stets mehr oder weniger in Systole und bleibt schließlich stillstehen.

1) K. Gundermann, l. c. S. 621, Anm 2.

Das Produkt vermag den (diastolischen) Muskarinstillstand aufzuheben. Bei der Katze rufen 0,15 g auf das Körperkilo ziemlich heftigen Speichelfluß und einen bald vorübergehenden soporösen Zustand hervor. Beim Hund wurde neben Sopor Muskelzittern beobachtet. Kaninchen werden nicht narkotisiert.

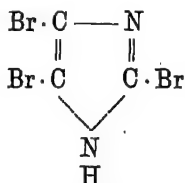
$\beta$ -Chloräthylimidazol (Chloroxaläthylin)<sup>1</sup>



wirkt auf das Zentralnervensystem und das Herz gleich wie die entsprechende Methylverbindung. Es hat ausgesprochene herzvaguslähmende Eigenschaften, dagegen erzeugt es keine Mydriasis. Auch die direkte Erregbarkeit der Körpermuskulatur wird durch Applikation auf dieselbe vernichtet.

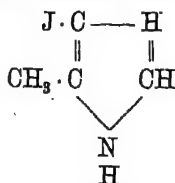
Durch Bromierung und Jodierung wird die Toxizität des Imidazols wesentlich erhöht und zwar scheinen die Bromderivate die Jodverbindungen zu übertreffen. Doch liegt leider über Bromderivate nur ein einziger Versuch vor.

$\alpha$ -,  $\beta$ -,  $\mu$ -Tribromimidazol



erzeugt beim Hund in Dosen von 0,03 g auf das Körperkilo Krämpfe und Tod durch Respirationslähmung.<sup>2</sup>

Unter den Jodderivaten scheint das  $\beta$ -Jod- $\alpha$ -Methylimidazol



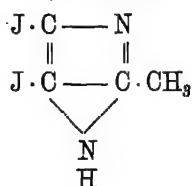
die stärkste Giftigkeit zu haben. 0,05 g auf das Körperkilo töten einen Hund in zehn Stunden.

1) C. Binz, Über die Wirkungen eines neuen synthetischen Alkaloids, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 4, 340 (1875). — A. Hertz, Das Chloroxaläthylin toxisch und pharmakodynamisch untersucht, Inaug.-Diss. Bonn (1875).

2) K. Gundermann, l. c. s. S. 621, Anm. 2.

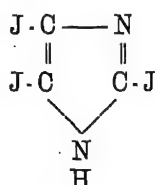


Etwas weniger giftig ist  $\alpha$ -,  $\beta$ -Dijod- $\mu$ -methylimidazol,



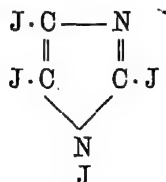
das in Dosen von 0,07 g auf das Körperkilo unter Krämpfen der Kau-  
muskulatur und der Extremitäten, hochgradiger Pulssteigerung und Dyspnoe  
zum Exitus führt.

$\alpha$ -,  $\beta$ -,  $\mu$ -Trijodimidazol



tötet einen Hund selbst in Dosen von 0,09 g auf das Kilo nicht. Eine  
Katze verendet nach einigen Stunden bei peroraler Zufuhr von 0,6 g auf  
das Körperkilo, ein Kaninchen nach 0,5 g. Auf den Frosch wirkt es  
tödlich in 20 Minuten in Dosen von 0,002 g subkutan.

N- $\alpha$ -,  $\beta$ -,  $\mu$ -Tetrajodimidazol



ist unwirksam, doch liegt das wohl an der mangelhaften Resorption der  
Substanz.

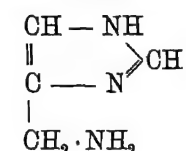
Welches die weiteren pharmakologischen Eigenschaften dieser Ver-  
bindungen sind, ist noch nicht untersucht, insbesondere ist noch nicht  
festgestellt, welches die Todesursache ist. Bisher ist nur ermittelt, daß  
nach Darreichung schon relativ geringer Dosen eine sehr starke Steigerung  
der Puls- und Atemfrequenz erfolgt. Es scheint, als ob sowohl Atmungs-  
lähmung wie Herzstillstand die Ursache sei. Es dürfte sich verlohnen,  
diese Verhältnisse aufzuklären.

Für die Tetrajodverbindung sind ausgesprochene antiseptische Eigen-  
schaften nachgewiesen worden, ähnlich wie für Tetrajodpyrrol, wahrschein-  
lich durch Jodabspaltung.

Das aus der Verbindung von Imidazol mit einem aliphatischen  
Amin hervorgehende Histamin haben wir schon besprochen (s. S. 375).

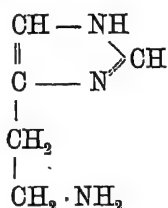
Wie dort auseinandergesetzt, besitzt es die den Zyklyalkylaminen in hohem Maße zukommenden Eigenschaften auf das autonome Nervensystem. Wir wollen hier bemerken, daß diese am stärksten bei jenen Verbindungen zu treffen sind, bei denen das Ringsystem mit dem Amin durch eine zweigliederige Kohlenstoffkette verbunden ist.

Das gilt sowohl für die Phenylbasen wie für die Imidazolybasen. Von den folgenden Verbindungen

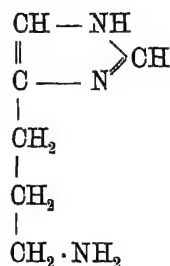


1.

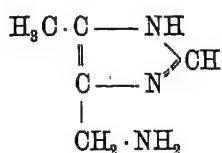
Aminomethylglyoxalin



2.

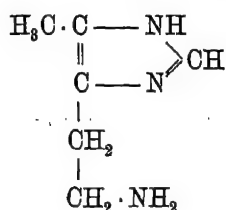
 $\beta$ -Aminoäthylglyoxalin

3.

 $\gamma$ -Aminopropylglyoxalin

4.

Methylaminomethylglyoxalin



5.

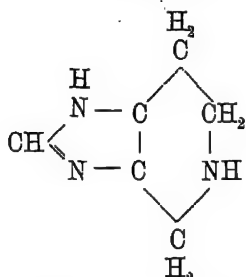
Methylaminoäthylglyoxalin

haben sich in den verwendeten Mengen nur 2 und 5 als wirksam in der genannten Richtung erwiesen.<sup>1</sup> Es hat also die Zweikohlenstoffkette eine besondere Bedeutung. Dies ist um so beachtenswerter, als auch in anderer Hinsicht der an ein Ringsystem gebundenen Zweierkette eine besondere Bedeutung zukommt. Es werden, wie wir im Anhang sehen werden, im Organismus nur diejenigen Phenylalkylkarbonsäuren in nachweisbarer Menge abgebaut, deren Karboxyl von dem Phenylkern durch eine zweigliederige Kohlenstoffkette getrennt sind. Wir haben hier wieder ein Beispiel für den Zusammenhang zwischen endosomatischem chemischem Abbau und dynamischer Wirkung, auf den wir in der Einleitung hingewiesen haben.

Durch Angliederung eines Piperidinringes an Imidazol wird die Wirksamkeit des letzteren herabgesetzt.

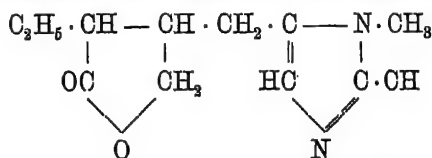
<sup>1</sup>) Jowett, Pyman, Remfry, 8. Int. Congress. of applied Chem. 19, 167 (1912).

## Tetrahydropyrido-3-,4-imidazol



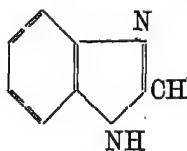
hat, entgegen einer früheren Angabe<sup>1</sup>, keine Wirkung auf den Blutdruck und nur eine geringe auf die Uterusmuskulatur.<sup>2</sup> Es ist jedenfalls nicht, wie behauptet wurde, dem Histidin an die Seite zu stellen.

Ein Imidazolderivat stellt das Pilokarpin dar, das in den Blättern des Jaborandi (*Pilocarpus pennatifolius*) vorkommende Alkaloid. Seine Konstitution ist noch nicht mit Sicherheit ermittelt. Dem Isopilokarpin, einem Isomeren, ist folgender Bau zugeschrieben worden<sup>3</sup>



Pilokarpin ist ein Reizmittel für das parasympathische Nervensystem (vgl. S. 402). Isopilokarpin wirkt dem Pilokarpin gleich, jedoch bedeutend schwächer.

Das durch Kondensation eines Benzols und eines Imidazols entstehende Benzimidazol (Benzoglyoxalin)



zeigt beim Kaninchen, wie auch Imidazol, nur geringe Giftigkeit. Es werden Dosen von 0,25 g auf das Körperkilo ohne dauernden Schaden ertragen. Es zeigt nur leichte zentrale Lähmung, verbunden mit zeitweiligem Tremor des Gesamtkörpers. Auf Blutdruck, Herzstätigkeit und Atmung ist es bei Kaninchen in Dosen von 0,25 g auf das Körperkilo wirkungslos. Wohl aber hat es eine energische Wirkung auf die glatte Muskulatur des Kaninchendarms und des puerperalen Meerschweinchen-

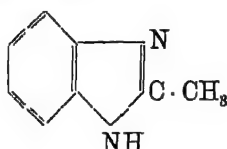
1) S. Fränkel und K. Zeimer, Über das Imidazolisopiperidin und seine Derivate, *Biochem. Zeitschr.* 110, 234 (1920).

2) H. H. Dale und H. W. Dudley, l. c. s. S. 377, Anm 1.

3) Jowett, *Journ. chem. Soc.* 87, 794. — Pinner, *Ber. d. deutsch. chem. Ges.* 38, 1510, 2560.

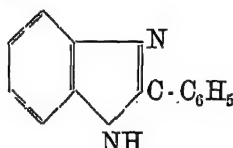
uterus. Diese besteht aber im Gegensatz zu der des Imidazols in einer ausgesprochenen Lähmung. Im Gegensatz hierzu bewirkt es am enukleierten Froschauge Mydriasis.

Etwas wirksamer auf das Herz als das Benzimidazol ist sein Methyl-derivat, das Methylbenzimidazol



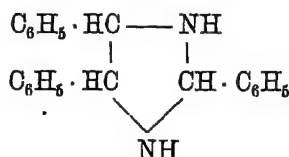
Die Allgemeinwirkung ist ungefähr die gleiche wie beim Benzimidazol, es verursacht Benommenheit. Auf Blutdruck und Atmung des Warmblüters sind die Wirkungen nur gering. Das isolierte Froschherz aber wird von ihm stärker geschädigt als von der methylnfreien Base. Auf die Froschgefäße ist es ebenso wirkungslos wie das Benzimidazol. Am Kaninchen- und Katzendarm und puerperalen Meerschweinchenuterus bewirkt es Erschlaffung.

Phenylbenzimidazol



verursacht in Dosen von etwa 0,15 g auf das Kilo Kaninchen keine Vergiftungserscheinungen, doch ist die Unlöslichkeit des Präparates zu berücksichtigen.

Triphenylimidazol (Amarin)<sup>1</sup>



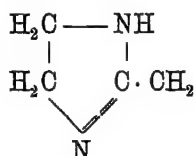
ruft beim Kaninchen in Dosen von 0,015 g intravenös sofortige Zirkulationslähmung hervor. Auf den Kaninchendarm wirkt es wie Benzimidazol und Methylbenzimidazol lähmend.<sup>2</sup>

Das isomere Lophin ist beim Kaninchen in Dosen von 0,3 g pro Kilo peroral ohne jede sichtliche Wirkung. Doch ist seine vollkommene Unlöslichkeit in Berücksichtigung zu ziehen.

1) K. Bülow, Über das Verhalten einiger Benzaldehydderivate, Pflügers Arch. 57, 23 (1894).

2) Auvermann, l. c. s. S. 621, Anm. 2.

Hydriertes Imidazol ist als solches nicht untersucht, wohl aber ein Methylderivat, das p-Methylglyoxalidin,

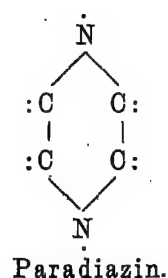
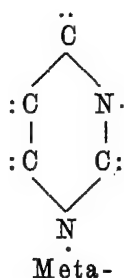
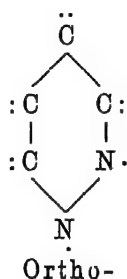


Es hat in vitro ein starkes harnsäurelösendes Vermögen. Aus diesem Grunde ist es unter der Marke Lysidin zur Behandlung der Gicht empfohlen worden.<sup>1</sup> Doch hat es sich nicht behaupten können.

#### 4. Sechsgliedrige Ringsysteme

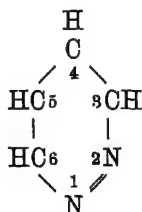
##### Diazine

Je nach der Stellung der beiden Stickstoffe zueinander unterscheidet man zwischen



##### a) Orthodiazine

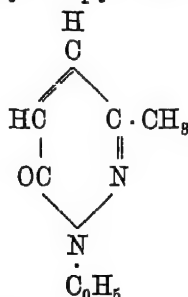
Das einfachste, das Pyridazin,



ist ein pyridinähnliches Öl vom S.P. 208°. Vom Dihydropyridazin leiten sich Oxyverbindungen ab, so gen. Ketodihydropyridazine, Pyridazone genannt, welche den Pyrazolonen analog sind.

1) E. Grawitz, Beobachtungen über ein neues harnsäurelösendes Mittel bei Gichtkranken, Deut. med. Wochenschr. (1894), 786.

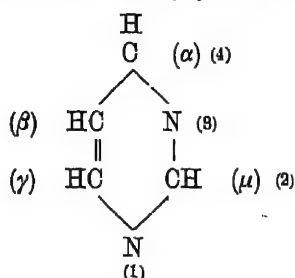
## Das 1-Phenyl-3-methyl-6-pyridazon



ist dem Antipyrin analog. Über eventuelle antipyretische Wirkungen ist in der Literatur nichts zu finden.

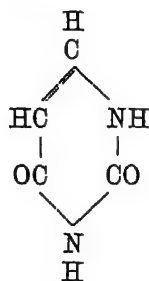
## b) Metadiazine (Pyrimidine)

## Pyrimidin

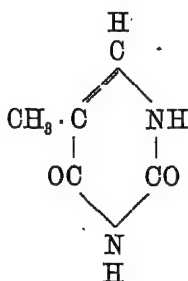


scheint pharmakologisch nicht untersucht worden zu sein.

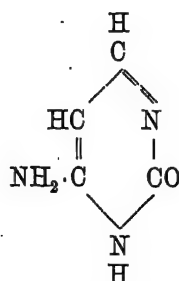
Oxydierte Pyrimidine werden als pharmakologisch indifferent geschildert. Mit Rücksicht auf ihren Stickstoffgehalt ist aber in geeigneten Dosen eine erregende Wirkung auf das Zentralnervensystem zu erwarten. Sie finden sich als normale Zellbestandteile tierischer und pflanzlicher Gewebe, wo sie in Verbindung mit Nukleinsäuren auftreten. Zu nennen sind folgende



Uracil



Thymin



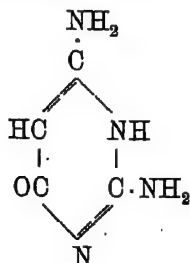
Cytosin

2-, 6-Dioxy-pyrimidin    5-Methyl-2-, 6-dioxy-pyrimidin    6-Amino-2-oxy-pyrimidin

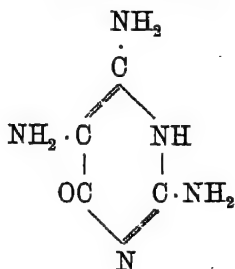
Thymin wirkt diuretisch.<sup>1</sup>

1) P. Levene, Über die diuretische Wirkung des Thymins, Zeitschr. f. Biol. 4, 316 (1907).

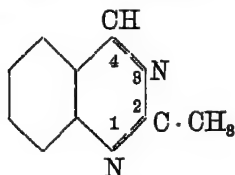
## 2-,4-Diamino-6-oxypyrimidin



und 2-,4-,5-Triamino-6-oxypyrimidin

sind giftig.<sup>1</sup>

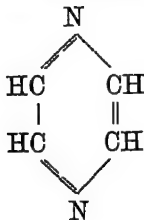
Durch Kondensation eines Pyrimidin- und eines Benzolringes entstehen die Benzopyrimidine (Chinazoline), wovon z. B. die 2-Methylverbindung bekannt ist (2-Methylchinazolin).



Physiologisch ist es nicht untersucht.

## c) Paradiazine (Pyrazine)

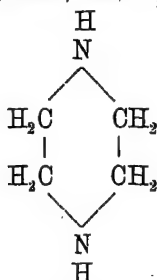
## Pyrazin



ist physiologisch nicht geprüft. Es ist eine heliotropartig riechende, schon bei gewöhnlicher Temperatur sublimierende Substanz mit schwach basischem Charakter.

1) H. Steudel, Das Verhalten einiger Pyrimidinderivate im Organismus, Zeitschr. f. physiol. Chem. 32, 287 (1910).

Das sechsfach hydrierte Pyrazin, das Piperazin (Diäthylendiimin)



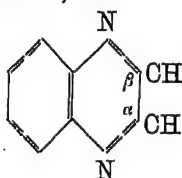
wird in Form seines kohlensauren Salzes von Kaninchen in Dosen von 0,2 g auf das Körperkilo subkutan ohne Schaden ertragen.

Es hat die Eigenschaft, mit Harnsäure in Wasser eine leicht lösliche Verbindung zu bilden und wird darum als Heilmittel gegen Gicht, Harngries und harnsaure Nierensteine empfohlen.<sup>1</sup> Dosis: 1—1,5 g zweimal täglich.

Das Dimethylpiperazintartrat ist unter dem Namen Lycetol als harnsäurelösendes Mittel in den Handel gekommen. Dosis 1—2 g zweimal täglich.

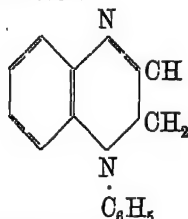
Piperazin wird auch unter dem Namen Spermin als Aphrodisiakum gebraucht.

Ein mit einem Benzolring kondensiertes Pyrazin stellt das Chinoxalin (Chinazin, Chinazolin) dar.



Es steht zum Chinolin wie Piperazin zum Pyridin. Über seine Wirkung auf das Zentralnervensystem ist nichts bekannt. Es stellt eine schwache Base dar.

Phenyldihydrochinazolin



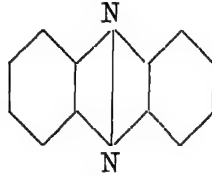
wirkt auf Schleimhäute leicht ätzend und verursacht Schmerzen in der Mundhöhle, Brennen im Magen, Erbrechen und Durchfälle.

1) Ebstein und Spragne, Notiz betreffend die therapeutische Anwendung des Piperazins, Berl. klin. Wochenschr. (1891) 341. — Riesenthal und A. Schmidt, Piperazin bei Gicht und Steinleiden, ebenda (1891) 1214 und 1231.

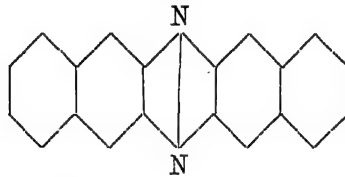


Wegen dieser Reizwirkung auf die Magenschleimhaut ist es in Form seines salzsauren bzw. gerbsauren Salzes unter der Marke Orexin als appetiterregendes Mittel in den Handel gekommen. Dosis: 0,3 g.

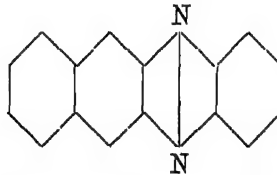
Wird ein Piperazinring mit zwei Benzolkernen kondensiert, so resultiert Dibenzopyrazin (Phenazin)



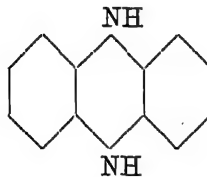
Ihm analog sind das Naphthazin



und das Naphthophenazin



Die Phenazine sind schwache Basen. Durch Reduktion liefern sie Dihydrophenazine



Zur Gruppe der Phenazine gehören verschiedene Farbstoffe, wie die Eurhodine (Aminophenazine), Safranine (Phenazoniumverbindungen), Rosinduline (Naphthophenazoniumverbindungen).

Diese Substanzen sind alle physiologisch nicht untersucht.

### III. Ringsysteme mit drei Stickstoffatomen im Ring

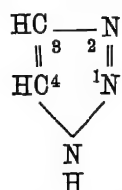
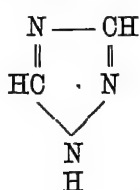
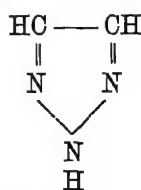
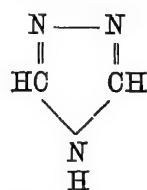
#### 1. Dreigliedriges Ringsystem

Phenylazoimid (Triazobenzol),  $C_6H_5 \cdot N \begin{smallmatrix} \nearrow N \\ \parallel \\ \searrow N \end{smallmatrix}$ , ist als mit antipyretischen Eigenschaften begabt erkannt worden. Es ist für Hunde ein starkes Gift, für Kaninchen anscheinend weniger.

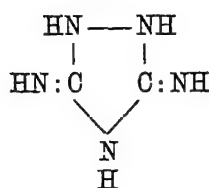
## 2. Fünfgliedriges Ringsystem

## Triazole

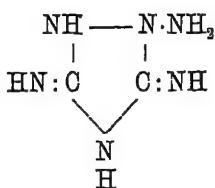
Diese Verbindungen lassen sich schematisch vom Pyrrol ableiten. Man unterscheidet je nach der Stellung der Stickstoffatome zueinander:

1-,2-Triazol  
(Pyrro- $\alpha$ - $\beta$ -Diazol)1-,3-Triazol  
(Pyrro- $\alpha$ - $\beta'$ -Diazol)1-,4-Triazol  
(Pyrro- $\alpha$ - $\alpha'$ -Diazol)2-,3-Triazol  
(Pyrro- $\beta$ - $\beta'$ -Diazol)

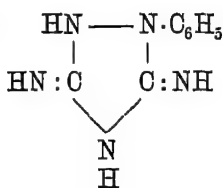
Hierher gehörige Verbindungen sind noch kaum zum Gegenstand pharmakologischer Untersuchung gemacht worden. Bekannt ist, daß folgende



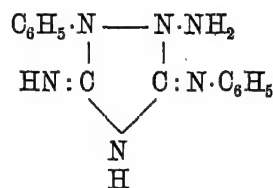
Guanazol



Aminoguanazol



Phenylguanazol

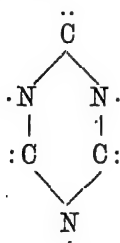
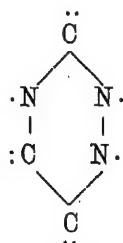
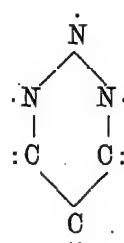
Diphenylamino-  
guanazol

Krämpfe, Respirationsstörungen und diastolischen Herzstillstand verursachen.<sup>1</sup>

## 3. Sechsgliedriges Ringsystem

## Triazine

Es existieren drei Möglichkeiten in der Anordnung der einzelnen Ringglieder.

Symmetrisches Triazin  
CyanidinAsymmetrisches  
( $\alpha$ )-Triazin $\beta$ -Triazin

Physiologisch sind sie nicht untersucht.

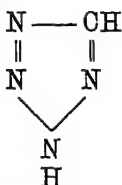
1) G. B. Zanda, Ann. farmacol. 18, 108 (1914).

#### IV. Ringsysteme mit vier Stickstoffatomen im Ring

##### 1. Fünfgliedriges Ringsystem

###### Tetrazole

Sie werden durch ein Ringsystem von vier Stickstoff- und einem Kohlenstoffatom veranschaulicht

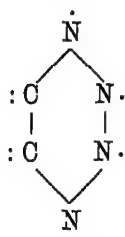


Tetrazole erweisen sich, wenn der Imidwasserstoff frei ist, als einbasische Säuren. Es sind meist sehr beständige Verbindungen. Physiologisch sind sie nicht untersucht.

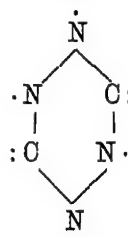
##### 2. Sechsgliedriges Ringsystem

###### Tetrazine

Es existieren Verbindungen von den beiden Typen



Osotetrazine



Symmetrische Tetrazine

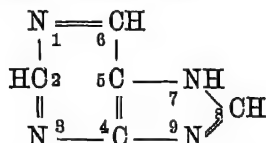
Physiologisch sind sie nicht geprüft.

#### V. Dizyklische Basen

##### Imidazol-Pyrimidingruppe

###### (Puringruppe)

Das Purin stellt das Produkt einer Kondensation eines Pyrimidin- und eines Imidazol-(Glyoxalin)ringes dar.



Chemisch stellt es eine schwache Base dar.

Pharmakodynamisch hat es die gleichen Eigenschaften, wie die beiden Ringsysteme einzeln. Es erhöht beim Frosch nach anfänglichen Zeichen einer narkotischen Wirkung die Erregbarkeit der motorischen Apparate des Gehirns, verlängerten Markes und Rückenmarkes. Dadurch gibt es Anlaß zu Konvulsionen und Reflexkrämpfen, denen allmählich

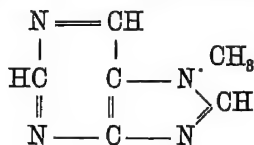
Lähmung folgt. In gleicher Weise beeinflußt es das Herz. Ferner hat es eine eigentümliche erstarrende Wirkung auf die Muskeln des Frosches.<sup>1</sup> Es versetzt das Muskelplasma in einen Gerinnungszustand, ähnlich der Hitzekoagulation. Diese Wirkung erfolgt in kürzester Zeit, wenn man frische Muskelfasern in wässrige Purinlösungen einbringt. Auch am lebenden Tier ist sie auslösbar, doch sind hierzu konzentriertere Lösungen notwendig. Die Starre beginnt am Orte der Injektion und verbreitet sich allmählich auf den ganzen Organismus.

Letztere Eigenschaft kommt den beiden Ringsystemen nicht zu. Es bleibt zu untersuchen, durch was sie bedingt ist. Die motorischen Eigenschaften sind hauptsächlich eine Funktion des Imidazolringes. Wird er gesprengt, so werden sie bedeutend geschwächt.

Durch geeignete Substitution werden die dynamischen Eigenschaften gesteigert.

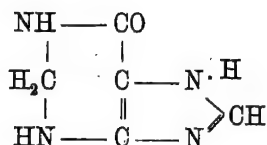
Das geschieht sowohl unter dem Einflusse des Eintrittes von Alkylspeziell Methylgruppen, wie auch von Sauerstoffatomen, und zwar nimmt die Wirksamkeit im allgemeinen mit der Anzahl der eingetretenen Methylgruppen zu, ebenso sind Dioxyderivate meist wirksamer als Monoxyderivate. Die Wirksamkeitssteigerung ist größer, wenn Methylgruppen und Sauerstoff gleichzeitig in das Molekül eintreten.

Von den sauerstofffreien Methylderivaten ist 7-Methylpurin



untersucht. Es erregt beim Frosch das Gehirn stärker als Purin. Es löst bis zum Tetanus sich steigernde Krämpfe aus. Auch die Muskulatur macht es am lebenden Tier leichter erstarren als jenes. Am Kaninchen ist es dagegen, selbst bei subkutaner Injektion von 0,7 g auf das Körperkilo, ohne merkliche Wirkung.

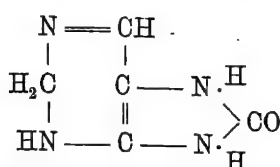
Von den Monoxypurinen erhöht das 6-Oxypurin (Hypoxanthin, Sarcin)



beim Frosch die Gehirnerregbarkeit und erzeugt Tetanus. Dagegen ist es auf den Muskel wirkungslos, auch seine Arbeitsleistung beeinflußt es nicht.

1) O. Schmiedeberg, Vergleichende Untersuchungen über die pharmakologischen Wirkungen einiger Purinderivate, Ber. d. deut. chem. Ges. **34**, 2550 (1901).

## 8-Oxypurin



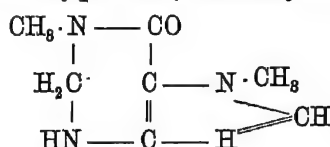
bewirkt beim Frosch keinen Tetanus und verursacht nur geringe Steigerung der Gehirnerregbarkeit, erzeugt aber dafür ausgesprochene Muskelstarre. Der Tod tritt ohne Krampferscheinungen ein. Beim Kaninchen ist die Verbindung in den relativ gleichen Dosen wirkungslos.

Der Unterschied zwischen den beiden Oxypurinen ist wohl nicht durch die Konstitutionsverschiedenheit als solche, sondern durch eine Verschiedenheit in ihrer Resorbierbarkeit bedingt. Es ist anzunehmen, daß Hypoxanthin die Muskeln nur deshalb unbeeinflusst läßt, weil es in die lebenden Fasern nicht oder nur in nicht wirksamen Mengen einzudringen vermag.

Das gleiche ist vom 6-Oxypurin in bezug auf die Gehirnzellen zu sagen. Es ist in Wasser nur sehr schwer löslich.

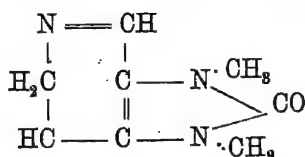
Durch den Eintritt von Methylgruppen werden die sauerstoffhaltigen Derivate wirksamer, sie werden auch wasserlöslicher..

## 1-, 7-Dimethyl-6-oxypurin (Dimethylhypoxanthin)



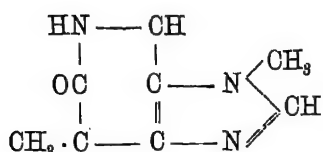
bringt sowohl Tetanus als auch Muskelstarre hervor, ersteren auch beim Säugetier.

## Das gleiche gilt für 7-, 9-Dimethyl-8-oxypurin

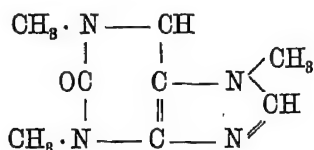


Bemerkenswert ist, daß beide Produkte im Gegensatz zu den methylfreien Verbindungen beide Wirkungen ausüben. Sie sind beide sehr leicht wasserlöslich. Beiden Substanzen ist die Methylierung am 7-Kohlenstoffatom gemein. Diese allein bedingt schon, wie wir gesehen haben, das Auftreten beider Wirkungen. Es wäre interessant zu erfahren, ob auch die Methylierung an anderen Kohlenstoffatomen den gleichen Effekt hat.

Eine bedeutende Zunahme der Wirksamkeit läßt sich von den Dimethyl- zu den Trimethylverbindungen konstatieren. Während 3-, 7-Dimethyl-2-oxypurin (Desoxytheobromin)

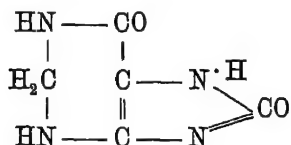


beim Kaninchen nur ganz schwache motorische Wirkung zukommt, löst 1-,3-,7-Trimethyl-2-oxypurin (Desoxykoffein)



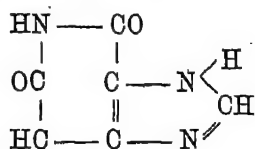
beim selben Tier in Dosen von 0,5 g auf das Körperkilo peroral genommen stark erhöhte Reflexerregbarkeit und heftige tetanische Krampfanfälle aus, in denen das Tier nach wenigen Stunden verendet.<sup>1</sup>

Unter den Dioxypurinen ist 6-,8-Dioxypurin



in den brauchbaren Lösungsmitteln zu wenig löslich, um eine hinreichende Menge zur Resorption kommen zu lassen. Beim Frosch bewirkt es schwache Erregbarkeitssteigerung des Nervensystems, läßt aber die Muskeln intakt.

2-,6-Dioxypurin (Xanthin)

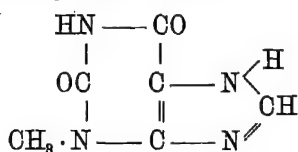


verursacht in hohem Grade Muskelstarre, ist aber auf das Zentralnervensystem einflußlos. Es verhält sich sonach wie 8-Oxypurin. Auf den Frosch wirkt es tödlich bei 0,06 g auf 100 g Gewicht. Es ist in kaltem Wasser äußerst schwer, auch in heißem sehr schwer löslich, leicht dagegen in verdünnten Alkalien und Säuren.

Alkylierte Xanthine beeinflussen alle ohne Ausnahme sowohl die Froschmuskeln, wie auch das Nervensystem. Doch ist der Grad ihrer Wirksamkeit je nach Zahl und Ort der angelagerten Radikale verschieden.

1) T. B. Baillie und J. Tafel, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **32**, 69 (1905).

Unter den Monomethylxanthinen bewirkt 3-Methylxanthin<sup>1</sup>

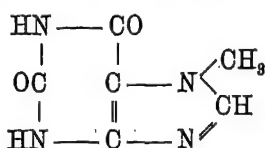


beim Frosch (sowohl bei *Rana esculenta*, wie *Rana temporaria*) nach einem vorübergehenden, schwach ausgeprägten, zuweilen auch fehlenden Tetanus, allgemeine Lähmung, verbunden mit Respirationsstillstand. Bei 0,06 g auf 100 g Gewicht geht das Tier nach einigen Stunden zugrunde. Bei kleineren Gaben bleibt es am Leben. Beim Warmblüter löst die Verbindung beträchtliche Steigerung der Reflexerregbarkeit und klonische und tonische Krämpfe aus. Hierzu sind beim Hund bei intravenöser Zufuhr 0,2 g auf das Körperkilo, beim Kaninchen 0,3 g notwendig. Auch auf das Herz wirkt sie erregend ein und beschleunigt den Puls.

Die Froschmuskulatur bringt es zum Erstarren. In eine  $\frac{1}{2}$  promillige Lösung eingetauchte Fasern erstarren sofort. Auch am lebenden Tier hat es diesen Effekt. Es bewirkt eine am Myographion nachweisbare Steigerung der Muskelleistungsfähigkeit.

Die letale Dosis beträgt für den Hund 0,3—0,4 g, für das Kaninchen 0,5 g auf das Körperkilo bei intravenöser Applikation.

#### 7-Methylxanthin (Heteroxanthin)



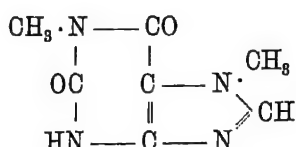
wirkt im allgemeinen stärker als die 3-Methylverbindung, hat aber mehr paralyisierende Wirkung auf das Rückenmark. Es tötet Frösche schon in Mengen von 0,03 g auf 100 g. Es ruft bei ihnen keine Erregbarkeitssteigerung hervor, ebenso nur schwachen oder überhaupt keinen Tetanus, sondern gleich allgemeine Lähmung. Auf die Muskulatur wirkt es wie 3-Methylxanthin. Im Gegensatz zu diesem hat es keine steigernde Wirkung auf ihre Leistungsfähigkeit. Es verhält sich also nach dieser Richtung wie Xanthin.

Beim Warmblüter bewirkt es Steigerung der Reflexerregbarkeit erst in Mengen von 0,5 g auf das Körperkilo. Krampfanfälle löst es keine aus, sondern führt gleich zu Lähmung. Gegenüber der Herztätigkeit und dem Blutdruck, wie auch gegenüber der Atmung, wirkt es wie 3-Methylxanthin, aber schwächer. Der Tod erfolgt beim Warmblüter durch Atem-

<sup>1</sup>) M. Albanese, Über die Wirkungen des 7- und des 3-Methylxanthins, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 43, 305 (1900).

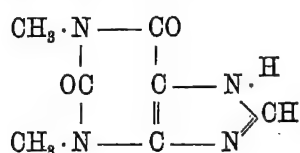
stillstand. Auf die Koronargefäße des Herzens wirkt es weniger stark erweiternd als Theophyllin und Theobromin.<sup>1</sup>

Stärker als die Monomethylxanthine wirken die Dimethylxanthine. Unter diesen ist an erster Stelle 1-,7-Dimethylxanthin (Paraxanthin)

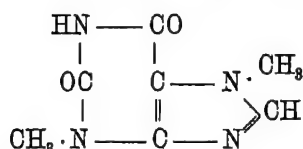


zu nennen. Es ruft beim Frosch der Hauptsache nach nur Muskelstarre hervor, während es das Nervensystem nur schwach beeinflusst.

In zweiter Reihe kommt das 1-,3-Dimethylxanthin (Theophyllin)



und in dritter das 3-,7-Dimethylxanthin (Theobromin)<sup>2</sup>



Auf das Herz und den Blutdruck wirken alle drei nicht stärker als die Monomethylxanthine und zwar kommen sie quantitativ etwa dem  $\beta$ -Methylxanthin gleich. Geringe Mengen steigern die Pulsfrequenz und heben den Blutdruck, größere verursachen das Gegenteil durch Schädigung des Herzmuskels. Auch wird dann die Herzaktion unregelmäßig.<sup>3</sup> Auf die Koronargefäße des Herzens wirken Theobromin und Theophyllin erweiternd.<sup>1</sup> Die Dosis minima letalis beträgt an Katzen und Hunden für Theophyllin 0,1 g auf das Körperkilo stomachal einverleibt, für Theobromin 0,8 g.

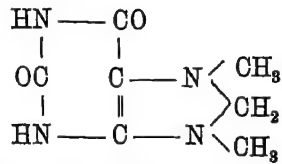
1) R. S. Heathcote, The action of caffeine, theobromine and theophylline on the mammalian and batrachian heart, Journ. of Pharm. and exp. Therap. 16, 327 (1921).

2) Filehne, Arch. f. (Anat. u.) Physiol. (1886) 72. — W. v. Schröder, Über die diuretische Wirkung des Coffeins und der zu derselben Gruppe gehörenden Substanzen, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 24, 85 (1888).

3) Thomas, Bullet. génér. de Thérapeut. 137, 492 (1899). — Ders., Etude sur l'action cardio-vasculaire de quelques dérivés de la xanthine, Rév. méd. de la Suisse rom. 24, 673 (1904).

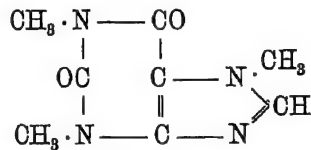


## 7-,9-Dimethylxanthin



schließt sich pharmakodynamisch dem Theophyllin an.

Die Wirksamkeit nimmt zu von den Di- zu den Trimethylxanthinen. Unter diesen steht obenan das 1-,3-,7-Trimethylxanthin (Koffein, Thein)



Es übertrifft an Wirksamkeit alle bisher besprochenen Purinderivate und zwar sowohl gegenüber dem Nervensystem, wie auch gegenüber den Muskeln. Die Erregbarkeitssteigerung der motorischen Gebiete des Gehirns, des verlängerten Markes und des Rückenmarkes kann so hochgradig werden, daß auf periphere Reize hin bei relativ schwachen Impulsen, wie nach Strychninzufuhr, vollausgebildeter Tetanus zustande kommt. Daran schließen sich nach größeren Gaben Lähmungserscheinungen. Auch auf die excitomotorischen Ganglien des Herzens wirkt es erregend, es steigert dadurch die Pulsfrequenz.<sup>1</sup> Ein solcher Effekt wird beim Kaninchen schon durch Gaben von 0,005 g pro Kilo bei intravenöser Zufuhr hervorgerufen.<sup>2</sup> Mit der Größe der Gaben nimmt er zu, doch gesellt sich dann Irregularität des Pulses hinzu. Bei 0,02 g pro Kilo kann die Herztätigkeit versagen. Mit der Vermehrung der Herztätigkeit geht eine Steigerung des Blutdrucks einher, die von einer Beeinflussung des Vasomotorenzentrums herrührt.<sup>3</sup>

Sehr ausgesprochen ist die Wirkung auf die quergestreiften Muskeln und zwar sowohl auf die Skelett-, wie die Herzmuskulatur. In kleineren Dosen erregt es sie, bzw. steigert ihre Arbeitsfähigkeit. Die Kontraktionen erfolgen leichter und sind ergiebiger. Hierzu genügen

1) K. Hedbom, Über die Einwirkung verschiedener Stoffe auf das isolierte Säugetierherz, Skand. Arch. f. Physiol. 9, 1 (1899). — A. R. Cushny und K. van Naten, On the action of Coffeine on the mammalian heart, Arch. internat. de Pharm. et de Thérap. 9, 169 (1901). — C. G. Santesson, Wirkung des Coffeins auf das Herz. Skand. Arch. f. Physiol. 12, 259 (1902). — V. Plavec, Die Herzwirkung der Methylderivate des Xanthins, Arch. internat. de Pharm. et de Thérap. 18, 499 (1908).

2) J. Bock, Über die Wirkung des Coffeins und des Theobromins auf das Herz, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 43, 367 (1900).

3) T. Sollmann und J. D. Pilcher, The action of coffein on the mammalian circulation, Journ. of Pharm. and exp. Therap. 3, 19 (1912).

schon Dosen, wie sie vom Menschen in Kaffee- oder Teeinfusen aufgenommen zu werden pflegen. Der Einfluß auf die Herztätigkeit gibt sich in einer Vergrößerung des Pulsvolumens und Steigerung des Blutdruckes kund.

Im späteren Verlauf der Vergiftung resp. unter dem Einfluß größerer Mengen macht sich (am Frosch) die erstarrende Wirkung geltend. Der Muskel büßt an Elastizität ein, wird steifer und schließlich ganz starr. Am ausgeschnittenen Froschmuskel tritt die Starre beim Eintauchen in eine  $\frac{1}{4}$  promillige Lösung ein.

Die schädigende Wirkung auf den Herzmuskel macht sich schon in kleinen Dosen bemerkbar. Das anfangs vergrößerte Pulsvolumen wird kleiner und der Blutdruck sinkt.<sup>1</sup>

Die erstarrende Wirkung des Koffeins, wie auch des Theobromins und Theophyllins, auf die Muskulatur macht sich bei den beiden gangbarsten Froscharten unserer Gegenden, der *Rana esculenta* und der *Rana temporaria*, nach subkutaner Injektion ungleich stark geltend, ebenso auch der Effekt auf das Zentralnervensystem. Bei der *R. temporaria* ist die Muskelwirkung viel stärker, die Nervenwirkung schwächer, bei der *R. esculenta* ist das Umgekehrte der Fall.<sup>2</sup> Dieser Unterschied ist in einer Verschiedenheit im anatomischen Bau des das Myoplasma einschließenden Sarkolemma begründet, das bei der *R. esculenta* dem Eindringen des Giftes mehr Widerstand leistet als bei der *R. temporaria*.

Bei aufgerissenem Sarkolemm erfolgt nachgewiesenermaßen der Eintritt in beide Fibrillenarten gleich rasch.<sup>3</sup> Übrigens scheint kein Unterschied zwischen beiden Froscharten zu bestehen, wenn das Gift intravenös und nicht intralymphal zugeführt wird.<sup>4</sup> Der Unterschied in der Wirksamkeit auf das Zentralnervensystem ist so zu erklären, daß im Organismus der *R. temporaria* das Koffein rasch durch die Muskulatur mit Beschlag belegt wird und dadurch keine Gelegenheit mehr hat, an das Nervensystem heranzutreten. In der Tat zeigt bei geeigneter Versuchsanordnung auch *R. temporaria* reflektorischen Tetanus.<sup>5</sup>

Die Muskelwirkung macht sich am stärksten beim Frosch geltend. Sie erfolgt aber auch bei den übrigen Wirbeltieren, allerdings schwächer, und zwar ist der Säugetiermuskel am wenigsten affizierbar, stärker der der Vögel, Reptilien und Fische. Es handelt sich um eine chemische Veränderung, die im Beginn der Einwirkung noch reversibel ist, später aber zu einer irreparablen Zerstörung der histologischen Struktur der Fasern führt. Auch andere Stoffe, z. B. Chloroform, führen die gleichen histologischen Veränderungen herbei.<sup>6</sup>

1) Johanssen, Über die Wirkungen des Coffeins, Inaug.-Diss. Dorpat. (1869).

2) O. Schmiedeberg, l. c. s. S. 636, Anm. 1. — Filehne, l. c. s. S. 640, Anm. 2.

3) C. Jacobj und Golowinski, Ein Beitrag zur Frage der verschiedenen Wirkung des Coffeins auf *Rana esculenta* und *Rana temporaria*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. (1908), Suppl.-Bd. 266.

4) K. Secher, Untersuchungen über die Einwirkung des Coffeins auf die quergestreifte Muskulatur, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 77, 83 (1914).

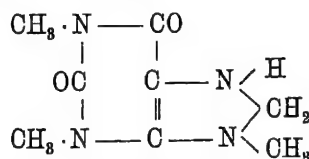
5) C. Jacobj und Golowinski, l. c. s. Anm. 3.

6) K. Secher, l. c. s. Anm. 4.

Koffein reagiert nicht basisch, bildet aber mit Säuren Salze. Es wird in der Therapie als allgemeines Belebungsmittel (Analeptikum) und Herztonikum gebraucht. Dosis: 0,5 g. Gebräuchlich sind Doppelverbindungen mit Natriumsalicylat.

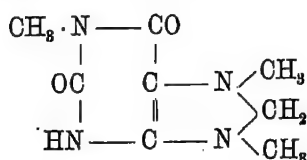
Die Dosis minima letalis beträgt für Katzen und Hunde 0,1 g auf das Körperkilo stomachal beigebracht, für den Frosch endolymphal 0,01 g auf 100 g.

#### 1-, 3-, 9-Trimethylxanthin

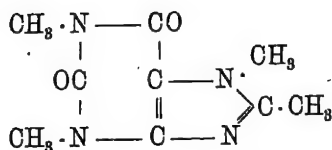


wirkt wie Koffein, aber viel schwächer. Namentlich tritt die Muskelwirkung stark zurück. Am Kaninchen beobachtet man nach 0,8 g auf das Körperkilo stomachal keinerlei Wirkung, auch nach 0,3 g intravenös nicht.

Ganz gleich verhält sich 1-, 7-, 9-Trimethylxanthin

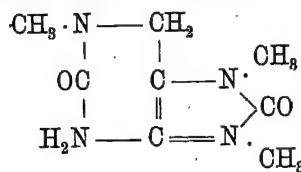


Von Tetramethylxanthinen ist das 1-, 3-, 7-, 8-Tetramethylxanthin



untersucht. Es kommt dem Koffein ziemlich gleich.

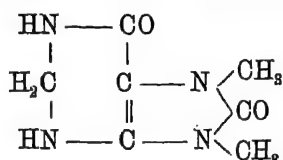
1-, 7-, 9-Trimethyl-2-, 8-dioxypurin, ein Isomeres des Koffeins



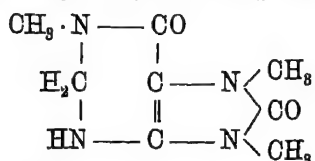
ist weit wirksamer als Koffein.<sup>1</sup> Die Toxizität beider steht zueinander wie 1:10. Es ist ein schwaches Herzstimulans. Auf die Niere wirkt es (beim Kaninchen) in inkonstanter Weise.

1) W. Salant und H. Connet. Some observations of the action of an isomer of Coffein, Journ. of Pharm. and exp. Therap. 11, 81 (1918).

Von dem unlöslichen 6-, 8-Dioxyapurin sind zwei Methyl-derivate bekannt, das 7-, 9-Dimethyl-6-, 8-dioxyapurin,



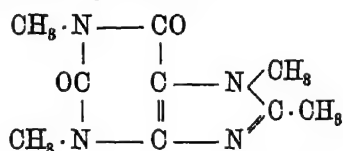
und das 1-, 7-, 9-Trimethyl-6-, 8-dioxyapurin (Isokoffein)



Sie kommen beide in ihrer Wirkungsstärke etwa dem Theophyllin gleich, Isokoffein steht somit dem Koffein an Wirksamkeit nach.

Nicht wesentlich stärker als die Trimethylverbindungen wirken die Tetramethyl-derivate.

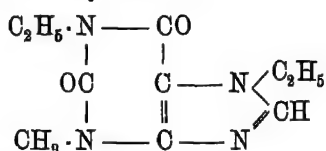
1-, 3-, 7-, 8-Tetramethylxanthin



kommt dem Koffein gleich. Es erzeugt Tetanus und Muskelstarre.

Die Äthyl-derivate verhalten sich nicht anders als die Methylverbindungen.

3-Methyl-1-, 7-diäthylxanthin

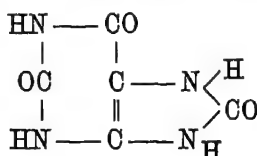


kommt annähernd dem Koffein gleich.

Aus dem Gesagten ergibt sich, daß sowohl die Alkylierung wie der Eintritt von Sauerstoff die Wirksamkeit des Purins verstärkt. Es bleibt zu bemerken übrig, daß der fördernde Einfluß der Alkylierung speziell der Methylierung stärker ist, als derjenige des Sauerstoffeintrittes. 1-, 3-, 7-Trimethyl-2-oxypurin (Desoxykoffein) verursacht beim Kaninchen heftige tetanische Krampfanfälle in Dosen, in denen 3-Methyl-2-, 6-dioxyapurin und 7-Methyl-2-, 6-dioxyapurin bloß Reflexsteigerung hervorrufen (bei 0,5 g auf das Körperkilo).

Durch den Eintritt eines dritten Sauerstoffatoms in das Purinmolekül wird die Wirksamkeit wieder abgeschwächt.

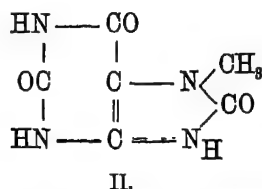
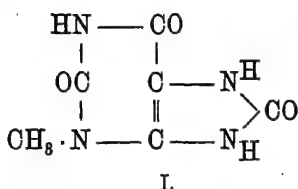
## 2-, 6-, 8-Trioxypurin (Harnsäure)



ist in den angeführten Gaben ohne Wirkung auf das Nervensystem und die Muskulatur.

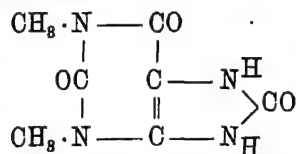
Durch die Angliederung einer Methylgruppe werden diese Eigenschaften wieder wachgerufen.

## 3- sowie 7-Methylharnsäure (I resp. II)

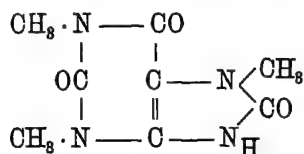


erregt beim Warmblüter das zentrale Nervensystem und erzeugt gesteigerte Reflexerregbarkeit, Zittern und Krämpfe, unter denen die Tiere zugrunde gehen.

## 1-, 3-Dimethylharnsäure

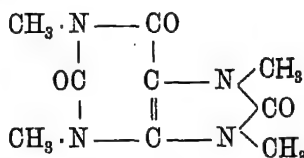


und 1-, 3-, 7-Trimethylharnsäure (Hydroxykoffein)



sind dagegen sowohl beim Kalt- wie beim Warmblüter selbst in hohen Dosen ohne Nerven- und Muskelwirkung.<sup>1</sup>

Wohl hat aber das vierfache methylierte Produkt, die 1-, 3-, 7-, 9-Tetramethylharnsäure

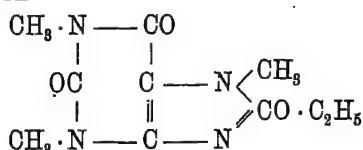


1) E. Starkenstein, Über die Wirkung des Hydroxykoffein und anderer Methylharnsäuren, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 57, 27 (1907).

deutliche Wirkung auf das Nervensystem und die Muskeln. An *Rana esculenta* treten allgemeine Lähmung und Steifigkeit der Glieder auf, während *Rana temporaria* nur Muskelstarre erkennen läßt.

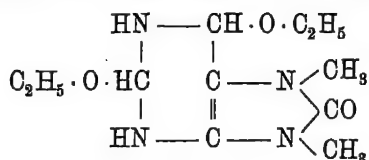
Werden an Stelle von Alkylgruppen Äthoxygruppen in das Purinmolekül eingeführt, so macht sich eine narkotische Wirkung geltend, der erst bei größeren Dosen die erwähnten motorischen Wirkungen folgen.

#### 8-Äthoxykoffein



verursacht am Kaninchen in Mengen von 0,3 g auf das Körperkilo peroral zugeführt Schlaf, in solchen von 0,8 g Krämpfe.<sup>1</sup> Gleich dem Koffein macht es den Froschmuskel erstarren, doch ist die Wirkung bedeutend schwächer. Am Menschen rufen schon 0,5 g Schwindel und Kopfschmerzen hervor.

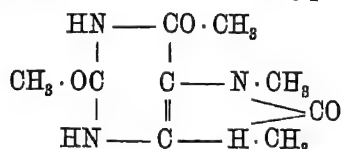
Noch stärker tritt gegenüber den übrigen Erscheinungen der narkotische Effekt beim 7-, 9-Dimethyl-2-, 6-diäthoxy-8-oxypurin



hervor. Am Frosch beherrscht die Narkose derart das Vergiftungsbild, daß (bei *Rana esculenta*) anstatt eines ausgebildeten Tetanus nur vereinzelte, schwache tetanische Zuckungen zustande kommen. Bei *Rana temporaria* fehlt die Muskelstarre. An höheren Tieren ist die Substanz nur wenig wirksam. Bei Kaninchen bewirkt die Einfuhr von 1 g auf das Körperkilo peroral nur einen mäßigen Grad von Narkose.

Im Gegensatz zu den Äthoxy- sind die Methoxyderivate narkotisch wirkungslos. Es liegen also ähnliche Verhältnisse wie bei den Körpern der Sulfonalgruppe vor.

#### 7-, 9-Dimethyl-2-, 6-dimethoxy-8-oxypurin



führt keinen nachweisbaren hypnotischen Zustand herbei. An Fröschen bewirkt es annähernd in derselben Weise wie Koffein starke Muskelstarre

1) Filehne, l. c. s. S. 640, Anm. 2. — Dujardin-Beaumetz, Bull. génér. de Thérap. (1886) 241. — W. v. Schröder, l. c. s. S. 640, Anm. 2.

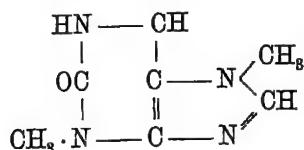
und Tetanus ohne ausgesprochene Steigerung der Gehirnerregbarkeit, während die Lähmungserscheinungen stärker hervortreten. Am Kaninchen verursachen Gaben von 0,7 g auf das Körperkilo bei intravaskulärer Zufuhr tetanische Krämpfe und eventuell Tod durch Lähmung.

Außer den besprochenen Wirkungen auf das Nervensystem und den Muskelapparat wohnt den Körpern der Puringruppe eine harntreibende Wirkung inne. Wie diese zustande kommt, ist noch nicht mit Sicherheit ermittelt. Nach einer älteren Anschauung handelt es sich um eine direkte Beeinflussung der Nierenepithelien, nach einer neueren dagegen um eine Gefäßwirkung, eine Erweiterung der Nierengefäße. Es darf nicht außer acht gelassen werden, daß manche Purinkörper nicht eine Urinvermehrung, sondern eine Verminderung herbeiführen. Dies kann sowohl als übermäßige Reizung der Nierenzellen, wie auch als Folge einer Gefäßwirkung aufgefaßt werden. Unter Umständen erfolgt auch Hämaturie.

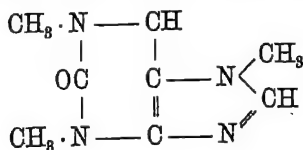
Die harntreibende Wirkung geht bei den verschiedenen Körpern der Puringruppe nicht parallel mit der Nervenwirkung. Sie ist im Gegensatz zu letzterer mehr an den Pyrimidin- als an den Imidazolring gebunden, denn auch Thymin besitzt sie.

Das nicht substituierte Purin hat keine diuretischen Eigenschaften. Es sind ganz bestimmte Substitutionen erforderlich, um sie zum Vorschein zu bringen. Auch Monoxypurine sind unwirksam, selbst wenn sie methyliert sind. So sind

3-, 7-Dimethyl-2-oxypurin (Desoxytheobromin)<sup>1</sup>



und 1-, 3-, 7-Trimethyl-2-oxypurin (Desoxykoffein)<sup>1</sup>



wirkungslos.

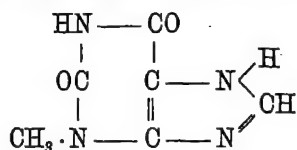
In größeren Gaben (0,5—0,7 g auf das Körperkilo) peroral gereicht, setzen sie die Harnsekretion herab.<sup>2</sup>

1) Baillie und Tafel l. c. S. 638, Anm. 1.

2) N. Ach, Über die diuretische Wirkung einiger Purinderivate, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 44, 319 (1900).

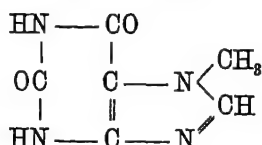
Von den Dioxypurinen ist Xanthin ohne nennenswerten Effekt. Wohl rufen kleine Dosen beim Kaninchen Hämaturie hervor. Deutliche harntreibende Wirkung kommt dagegen den Methylxanthinen zu.

Unter den Monomethylxanthinen ist das 3-Methylxanthin



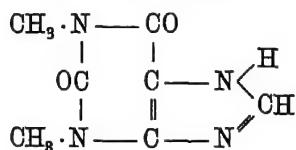
zu nennen. 0,1—0,2 g auf das Körperkilo intravenös beigebracht vermehren beim Kaninchen die Harnabsonderung um das Neunzig- bis Hundertfache.<sup>1</sup> Die Steigerung hört aber bald auf und macht einem beträchtlichen Sinken unter die Norm Platz. Beim Hunde ist die Wirkung schwächer.

7-Methylxanthin (Heteroxanthin)



wirkt schwächer. 0,1—0,2 g auf das Körperkilo intravenös beigebracht, bewirken beim Kaninchen eine Vermehrung der Harnabsonderung um das Fünfzehn- bis Zwanzigfache.

Stärker als die Monomethylxanthine wirken die Dimethylxanthine. Unter ihnen hat das 1-,3-Dimethylxanthin (Theophyllin)



den stärksten Effekt.<sup>2)</sup>

Theophyllin ist unter dem Namen Theocin in den Handel gekommen.<sup>3</sup> Es ist ein ausgezeichnetes Diureticum. Es ist in Wasser schwer löslich, leichter löslich ist eine Doppelverbindung mit Natriumacetat (Theocin-Natrium aceticum). Dosis: 0,2 bis 0,4 g zwei- bis dreimal täglich.

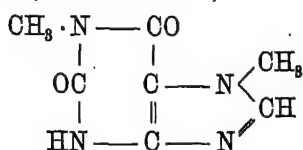
1) M. Albanese, l. c. s. S. 639, Anm. 1. — E. Impens, Sur la 3-Monomethylxanthine, Arch. intern. de Pharm. et de Thérap. 10, 463 (1902).

2) Ach, l. c. s. S. 647, Anm. 2. — H. Dreser, Über das 1-,3-Dimethylxanthin und seine diuretische Wirkung beim gesunden Menschen, Arch. f. d. gesamte Physiologie 102, 1 (1904).

3) O. Minkowski, Über Theocin (Theophyllin) als Diureticum, Therapie der Gegenw. (1902) 490. — J. Meinertz, Über die diuretische Wirkung des Theocins, Therap. Monatsh. (1903) 58.

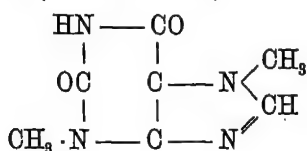


Etwas schwächer als Theophyllin, dafür aber nachhaltiger wirkt das 1-,7-Dimethylxanthin (Paraxanthin)



Nach peroraler Darreichung von 0,5 g auf das Körperkilo ist beim Kaninchen die Diurese noch nach 20 Stunden vermehrt, während die gleiche Menge Theophyllin nach dieser Zeit keinen Effekt mehr erkennen läßt. Dosis beim Menschen 1 g drei- bis viermal täglich.

Am schwächsten unter den drei Dimethylxanthinen wirkt das 3-,7-Dimethylxanthin (Theobromin)<sup>1</sup>



Es ist in Wasser nur schwer löslich, wodurch sein therapeutischer Wert eingeschränkt wird. Die Löslichkeit wird bedeutend erhöht durch Bildung von Alkalidoppelsalzen.<sup>2</sup> Eine Kombination von Theobrominnatrium mit Natriumsalicylat ist unter dem Namen Diuretin in den Handel gekommen.<sup>3</sup> Es ist ein in Wasser leicht lösliches, gutes harntreibendes Mittel, das 48% Theobromin enthält.

Ein Gemisch von Theobrominnatrium mit dem gleichfalls schwach harntreibenden Natriumacetat ist unter dem Namen Agurin auf den Markt gekommen.<sup>4</sup> Dosis: 1 g dreimal täglich.

Die Lithiumverbindungen des Theobromins (in Kombination mit Lithiumsalicylat resp. Lithiumbenzoat)<sup>5</sup> ist als Uropherin im Handel. Es hat vor der Natriumverbindung keinen Vorteil. Außer der diuretischen hat es auch kardiotonische Wirkung.

Theobrominbaryum gemengt mit Natriumsalicylat ist unter der Marke Barutin in den Handel gekommen.

Schwächer und weniger anhaltend als die Dimethylxanthine wirkt 1-,3-,7-Trimethylxanthin (Koffein).<sup>6</sup>

1) Schröder, l. c. s. S. 640, Anm. 2. — Ach, l. c. s. S. 647, Anm. 2.

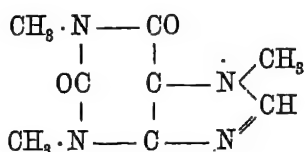
2) C. Gram, Klinische Versuche über die diuretische Wirkung des Theobromins, Therapeut. Monatsh. (1890) 10.

3) A. Hoffmann, Über die therapeutische Anwendung des Diuretins (Theobrominnatrium-Natriumsalicylat), Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 28, 1 (1891). — V. Plavec, Zur Lehre von der diuretischen Wirkung des Theobromins, Arch. intern. de Pharm. et de Thérap. 13, 273 (1904).

4) E. Impens, Contributions à l'étude des préparations solubles de la théobromine, Arch. intern. de Pharm. et de Thérap. 9, 1 (1901).

5) Das Lithium soll die Resorbierbarkeit erhöhen, das Benzoat hat den Zweck, das Salicylat, gegen welches manche Menschen eine Idiosynkrasie haben, zu vermeiden.

6) W. v. Schröder, Über die Wirkung des Koffeins als Diureticum, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 22, 39 (1887). — Ders., l. c. s. S. 640, Anm. 2. — W. M. Flitscher,



Die Minderwirkung wird mit seinem vasokonstriktorischen Effekt in der Niere in Zusammenhang gebracht.

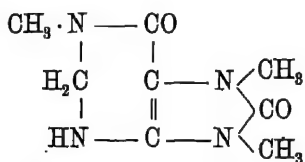
Trotz seiner Minderwirkung im Vergleich zu anderen Purinkörpern wird Koffein auch als Diuretikum in der Therapie verwendet.

Koffein hat, wie alle Purinpräparate, unerwünschte Nebenwirkungen. Nach anhaltendem Gebrauch kann es bei dazu disponierten Menschen zu nervöser Überreizung kommen, welche sich in Übelkeit, Erbrechen, Ohrensausen, Depressionszuständen, Ohnmachtsanfällen usw. äußert.<sup>1</sup> Auch Zylinderausscheidung im Harn ist beobachtet worden.<sup>2</sup>

Koffein ist in kaltem Wasser schwer löslich. Leichter löslich sind Doppelverbindungen wie Koffeinnatriumsalicylat, Koffeinnatriumlithiumbenzoat, ebenso die durch Angliederung eines freien Sulfosäurerestes erhaltenen Derivate. Im Handel sind koffeinsulfosaures Natrium, Lithium und Strontium unter der respektiven Marke Symphoral N, Symphoral L und Symphoral S. Ihre Wirksamkeit ist geringer als die des Koffeins.

Koffeidin, ein durch Aufnahme eines Moleküls Wasser und Abspaltung eines Moleküls Kohlensäure aus Koffein sich bildendes Produkt, wirkt nicht diuretisch.<sup>3</sup>

Das nicht zur Xanthinreihe gehörende 1-, 7-, 9-Trimethyl-6-, 8-dioxypurin (Isokoffein)



wirkt nur schwach diuretisch.

Der Ersatz einer Methylgruppe durch eine Äthyl- oder noch höhere Gruppe steigert die Wirksamkeit nicht, im Gegenteil, er setzt sie oft herab.

Die Äthylmethylxanthine wirken nicht so stark wie die Dimethylxanthine.<sup>4</sup>

V. E. Henderson und O. Loewi, Untersuchungen zur Physiologie und Pharmakologie der Nierenfunktion, III. Mittel.: Über den Mechanismus der Coffeindiurese, ebenda 53, 15 (1905).

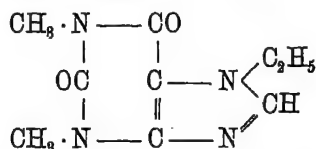
1) W. Birk, Über Äthylmethylxanthin, Inaug.-Diss. Halle (1905).

2) E. Allard, Über Theocoinvergiftung, Deutsch. Arch. f. klin. Med. 80, 510 (1904).

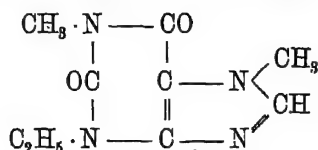
3) W. v. Schröder, l. c. s. S. 649, Anm. 6.

4) W. Birk, l. c. s. Anm. 1.

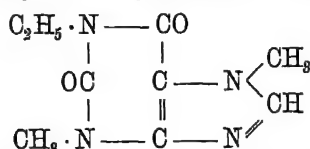
Unter den drei untersuchten Dimethyläthylxanthinen,  
dem 1-,3-Dimethyl-7-äthylxanthin (Äthyltheobromin)



dem 1-,7-Dimethyl-3-äthylxanthin (Äthylparaxanthin)



und dem 3-,7-Dimethyl-1-äthylxanthin (Äthyltheobromin)



wirkt das letztere am stärksten.<sup>1</sup> Es kommt ungefähr dem Koffein gleich.

Auch ein Theobromin, das in der 1-Stellung eine Propyl-, Isopropyl-, Butyl-, Isobutyl- oder Isoamylgruppe enthält, wirkt diuretisch. Die Isoamylverbindung steht hinter den übrigen beträchtlich zurück. Allyltheobromin übertrifft an Wirksamkeit das nicht substituierte Theobromin.<sup>2</sup> Es ist unter der Marke Theobryl im Handel. Es hat vor anderen Theobrominpräparaten den Vorzug, daß es parenteral (subkutan, intramuskulär oder intravaskulär) zugeführt werden kann.

Die Gegenwart von Alkyloxygruppen ist in bezug auf die diuretische Wirkung noch wenig untersucht. Methoxykoffein ist auf die Harnausscheidung so gut wie wirkungslos. Äthoxykoffein bewirkt lebhaftere Diurese, aber nur in Dosen, die zentrale Lähmung hervorrufen.<sup>3</sup>

Die Gegenwart von Oxyalkylgruppen hebt die diuretischen Eigenschaften nicht auf, wohl sollen die schädlichen Nebenwirkungen herab-

1) P. Bergell und P. Richter, Experimentelle Untersuchungen über die Beziehungen zwischen chemischer Konstitution und diuretischer Wirkung in der Purin-Gruppe, Zeitschr. f. exp. Path. u. Therap. 1, 655 (1905).

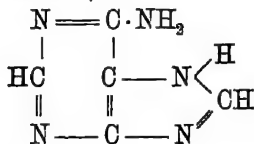
2) Ritz, Recherches expérimentales sur l'action de l'allylthéobromine, Arch. intern. de Pharmacodyn. et de Thérap. 25, 485. — G. Pouchet, Etude pharmacodynamique de l'allylthéobromine. Gaz. des Hôp. (1920), Nr. 79. — Heymans, L'action diuretique de l'allylthéobromine, Arch. intern. de Pharmacodyn. et de Thérap. 25, 485. — R. St. Yves, De l'allylthéobromine, Thèse de Lyon (1920). — M. Roch et M. S. Katzenellenbogen, Du Théobromyl (Allylthéobromine) et de son action diuretique et déchlorurante comparée à celle de la théobromine, Schweizerische mediz. Wochenschr. (1921) Nr. 44.

3) W. v. Schröder, l. c. s. S. 640, Anm. 2.

gemindert sein. Untersucht wurde u. a. Dioxypropyltheobromin. In der Praxis haben diese Produkte keine Verwendung gefunden.

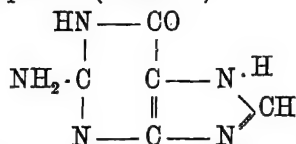
Die Aminopurine sind systematisch wenig untersucht.

6-Aminopurin (Adenin)



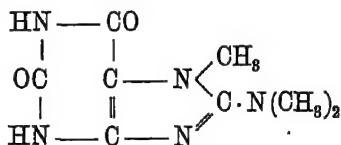
schädigt die Nierenepithelien und bewirkt Eiweißausscheidung.<sup>1</sup>

2-Amino-6-oxypurin (Guanin)



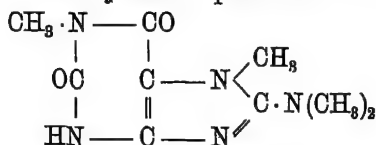
hat in den angewendeten Dosen keine schädliche Wirkung gezeigt.

8-Dimethylamino-7-methylxanthin (8-Dimethylamino-heteroxanthin)



wirkt beim Kaninchen stark diuretisch, jedoch nur auf kurze Zeit.<sup>2</sup> Es übertrifft an Wirksamkeit das Heteroxanthin.

Noch stärker und auch nachhaltiger, wenigstens beim Menschen, wirkt das um eine Methylgruppe reichere 8-Dimethylamino-1-,7-dimethylxanthin (8-Dimethylaminoparaxanthin)



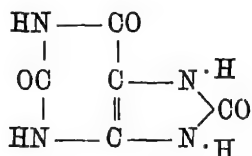
Es übertrifft an Wirksamkeit das Paraxanthin und kommt beim Kaninchen ungefähr dem Theophyllin gleich. Gegenüber dem Menschen steht es ihm allerdings nach.

Es ist als Paraxin in den Handel gekommen, hat aber die gleichen unangenehmen Nebenwirkungen, wie die übrigen Purinkörper, vor allem gastrische Störungen und nauseose Zustände.

1) O. Minkowski, Untersuchungen zur Physiologie und Pathologie der Harnsäure bei Säugetieren, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 41, 387 (1898).

2) J. Forschbach und S. Weber, Das Dimethylaminoparaxanthin, seine diuretische Wirksamkeit und sein Abbau im Organismus des Menschen, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 56, 186 (1907).

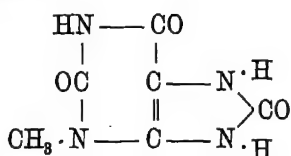
Das drei Sauerstoffatome enthaltende 2-, 6-, 8-Trioxypurin (Harnsäure)



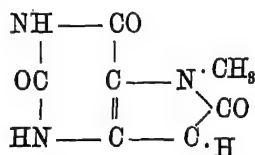
zeigt im Gegensatz zu Xanthin schon an und für sich diuretische Wirkung. Es schädigt aber in größeren Gaben die Nieren. 0,3 g auf das Körperkilo bewirken beim Kaninchen Eiweißausscheidung.<sup>1</sup>

Die harntreibende Wirkung nimmt zu unter dem Einfluß der Methylierung.

### 3-Methylharnsäure

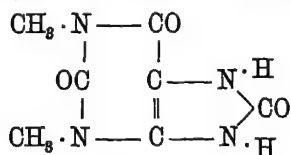


und 7-Methylharnsäure



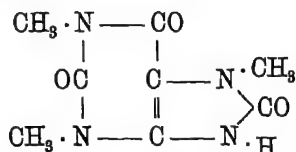
lösen zunächst Anurie aus, dann erst starke Diurese.

Das zweifach methylierte Produkt, die 1-, 3-Dimethylharnsäure



wirkt leicht diuretisch ohne Schädigung der Nierenepithelien.

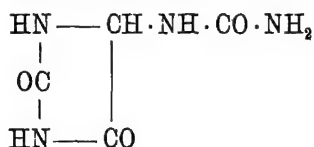
Die dreifach methylierte Säure, die 1-, 3-, 7-Trimethylharnsäure (Hydroxykoffein)



ruft, wenigstens beim Kaninchen, starken Harnfluß hervor, ohne auch bei Verabreichung der nötigen großen Einzelgaben die Nieren und den Organismus zu schädigen.

1) E. Starkenstein, l. c. s. S. 645, Anm. 1.

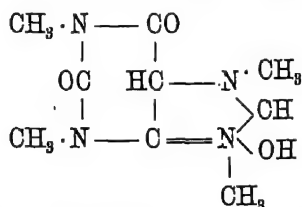
Es mag bemerkt werden, daß auch Allantoin



beim Kaninchen harntreibend wirkt und zwar ungefähr so stark wie Harnsäure.

Purinderivate, von denen ein Stickstoffatom quaternär gebunden ist, zeigen, wie alle Ammoniumbasen, Lähmungsvermögen gegenüber den peripheren Endigungen der motorischen Nervenfasern. Wie das auch sonst der Fall ist, treten dann die übrigen dynamischen Eigenschaften etwas zurück.

Koffein-N-methylhydroxyd (Koffeiniumhydroxyd)

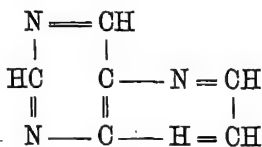


zeigt in den geprüften Mengen die Wirkungen des Koffeins auf das Zentralnervensystem nicht.<sup>1</sup> Auf die Diurese wirkt es wie Koffein.

Chlorkoffein wirkt weniger stark auf den Herzmuskel als Koffein. Auf das Gehirn und die Nieren wirkt es wie Koffein.<sup>2</sup>

Cyankoffein ist toxischer als Koffein, es wirkt mehr als Cyankörper.

Dem Purin nahe kommt strukturell das Azinpurin.<sup>3</sup> Es stellt eine Vereinigung eines Pyrimidin- und eines Pyrazinringes dar, besteht also aus zwei Sechsringen.



Es unterscheidet sich sonach prinzipiell vom Purin durch den Mehrgehalt eines Kohlenstoffatoms.

Die Alkylderivate des Azinpurins und Oxyazinpurins sind stärkere Krampfgifte als die entsprechenden des Purins, ihre harntreibende Kraft ist aber schwächer.

1) W. v. Schröder, l. c. s. S. 610, Anm. 2.

2) J. W. Pickering, Note on the action of chloro- and cyanocoffeine, Journ. of Physiol. 17, 395 (1895).

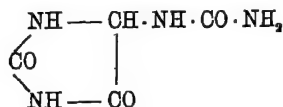
3) F. Sachs und G. Meyerheim, Über Azin-Purine, Ber. d. deutsch. chem. Ges. 41, 3957 (1908).

## h) Hydrazine

Verbinden sich zwei Ammoniakreste miteinander, so resultiert eine sehr giftige Substanz, das Diamid oder Hydrazin,  $\text{H}_2\text{N}-\text{NH}_2$ . Es ist eine starke Base, die sich durch große chemische Reaktionsfähigkeit und energisches Reduktionsvermögen auszeichnet. Besonders zeigt es eine lebhafte Wirkung auf Aldehyde, die im Intermediärstoffwechsel des Organismus vielleicht eine bedeutende Rolle spielen. Mit Säuren bildet es Salze, deren Lösungen sauer reagieren.

Dynamisch verhält es sich dem Ammoniak qualitativ gleich, übertrifft es aber in quantitativer Hinsicht. Das Sulfat bewirkt bei Hunden in Mengen von 0,1 g auf das Körperkilo subkutan injiziert starke Erregungszustände, danach Depression und zuletzt Koma. Weitere Symptome sind Unregelmäßigkeit des Pulses, Erbrechen, gesteigerte Speichelsekretion, Kotentleerung und Temperatursturz. Letzterer ist als Kollapserscheinung aufzufassen und hat nichts zu tun mit der antithermischen Wirkung aromatischer Verbindungen. Bei größeren Dosen (0,2—0,3 g auf das Körperkilo) zeigen Kaninchen und Meerschweinchen Krämpfe und darauf Lähmungserscheinungen.<sup>1</sup>

Interessanterweise bewirkt Hydrazin beim Hund eine namhafte Ausscheidung von Allantoin im Harn und Speichel.<sup>2</sup> Da Allantoin als Diamid der Glyoxalsäure



ein Abbauprodukt der Harnsäure ist und wohl ein Zwischenprodukt im Abbauprozess der Harnsäure im Organismus darstellt, handelt es sich vielleicht um eine Hemmung dieses Abbaues, bedingt durch Organschädigung. Diamid selbst ist in den Ausscheidungen nicht zu finden.

Der Ersatz von Wasserstoffatomen im Hydrazinmolekül durch Alkyle scheint die physiologische Wirksamkeit nicht wesentlich zu beeinflussen. Untersucht sind bisher Methyl- und Äthylhydrazin,  $\text{CH}_3 \cdot \text{NH}-\text{NH}_2$ , resp.  $\text{C}_2\text{H}_5 \cdot \text{HN}-\text{NH}_2$ . Sie sollen der nicht substituierten Verbindung ziemlich gleich kommen. Doch sind die vorliegenden Untersuchungen nicht mit Rücksicht auf quantitative Unterschiede angestellt worden. Nach dem Verhalten anderer Aminokörper wäre eine Zunahme der Wirksamkeit zu erwarten.

1) O. Loew (und H. Buchner), Giftwirkung des Diamids, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **23**, 3203 (1890). — P. Borissow, Über die giftige Wirkung des Diamids, des Dibenzoyldiamids und über das Vorkommen des Allantoins im Harn, Zeitschr. f. physiol. Chem. **19**, 499 (1894).

2) Borissow, l. c. s. Anm. 1. — R. Poduschka, Quantitative Versuche über Allantoinausscheidung, Arch. f. exp. Path. n. Pharm. **44**, 59 (1900).

Wie bei anderen Aminokörpern setzt die Anlagerung von Säureresten die Wirksamkeit herab. Sie vermindert auch die chemische Reaktionsfähigkeit.

Dibenzoylhydrazin,  $C_6H_5 \cdot CO \cdot NH - NH \cdot OC \cdot C_6H_5$ , wirkt bedeutend schwächer als Hydrazin. Es bewirkt auch kein Erbrechen, desgleichen nicht vermehrte Speichelabsonderung. Doch ist das Produkt weniger wasserlöslich als das nicht substituierte.

Schwächer als Hydrazin wirken auch Semikarbazid (Karbaminsäurehydrazid),  $H_2N \cdot CO \cdot NH - NH_2$ , und das entsprechende Guanidin-derivat, Aminoguanidin,  $H_2N \cdot C : (NH) \cdot NH - NH_2$ . Namentlich ist ihre geringere Giftigkeit gegenüber niederen Lebewesen, Infusorien und Algen, festgestellt.<sup>1</sup> Hierbei spielt sicherlich die größere chemische Beständigkeit der beiden Verbindungen eine Rolle.

Im Gegensatz zu den Acylverbindungen kommt der Hydrazinkohlensäuredioxyphenylester,  $OH \cdot C_6H_4 \cdot O \cdot OC \cdot NH - NH_2$ , in seiner hemmenden Wirkung auf die Entwicklung von Infusorien und Algen dem Hydrazin ungefähr gleich.<sup>1</sup>

Die Giftigkeit des Hydrazins erfährt eine beträchtliche Zunahme durch den Eintritt einer Phenylgruppe. Phenylhydrazin,  $C_6H_5 \cdot HN \cdot NH_2$ , stellt ein starkes Gift dar. Es tötet Tiere schon in geringen Mengen. Das geschieht hauptsächlich durch eine weitgehende Blutzersetzung<sup>2</sup>, der zufolge das Blut sich schwarzbraun verfärbt. Diese Wirkung, welche auch in vitro statt hat, tritt nur bei Anwesenheit von Sauerstoff ein und besteht in der Bildung eines noch nicht näher definierten braunen Farbstoffes. Methämoglobin und Hämatin sollen nicht gebildet werden.<sup>3</sup>

Die schädliche Wirkung auf das Blut steht in unmittelbarem Zusammenhang mit den reduzierenden Eigenschaften des Phenylhydrazins. Wir haben gesehen, daß auch andere reduzierende Stoffe, wie Pyrogallol u. a., Blutgifte sind.

Die Phenylhydrazinvergiftung äußert sich beim Warmblüter in raschem Kräfteverfall, Cyanose, Dyspnoe, Erstickungskrämpfen, Temperaturabfall, Hämaturie und schließlich Tod durch Erstickung.<sup>4</sup> Bei an-

1) O. Loew, Über die Giftwirkung einiger Derivate des Hydrazins, Chem. Zeitg. 22, 349 (1898).

2) G. Hoppe-Seyler, Über die Wirkung des Phenylhydrazins auf den Organismus, Zeitschr. f. physiol. Chem. 9, 34 (1885). — vgl. auch R. Heinz, Morphologische Veränderungen der rothen Blutkörperchen durch Gifte, Virchows Arch. 122, 112 (1890). — Gibbs und Reichert, l. c. s. S. 123, Anm. 3.

3) G. Hüfner, Neue Versuche zur Bestimmung der Sauerstoffcapazität des Blutfarbstoffs, Arch. f. (Anatom.) u. Physiol. (1894) 156. — Ders., ebenda (1899) 499. — R. v. Zeyneck, Über das Hämochromogen, Zeitschr. f. physiol. Chem. 25, 492 (1898). — Letsche, Über das Verhalten von Hämoglobin gegen Hydrazin usw., ebenda 67, 177 (1910).

4) A. Babel, l. c. s. S. 301, Anm. 1.



dauernder Zufuhr kleinerer Mengen macht sich vor allem die Schädigung der Erythrocyten geltend, die allmählich zu Anämie führt. Die von der Gegenwart des aromatischen Kernes abhängende temperaturherabsetzende Wirkung läßt sich wegen der hohen Giftigkeit der Verbindung praktisch nicht verwerten.

Beim Frosch bewirkt Phenylhydrazin allgemeine Lähmung und Herzstillstand in Diastole.

Die tödliche Dosis beträgt beim Frosch 0,03 g des Chlorhydrates pro 100 g Tier, beim Hund auf perorale Verabreichung 0,2—0,25 g, intravenös 0,1—0,2 g pro Kilo.<sup>1</sup>

Phenylhydrazin hat stark basische Eigenschaften und bildet mit Säuren Salze. Das reine Phenylhydrazin reduziert Fehlingsche Lösung.

Die Giftigkeit des Phenylhydrazins wird abgeschwächt durch den Eintritt einer Methylgruppe in das Ringsystem. Hierbei hat der Ort des Eintrittes einen Einfluß. p-Tolylhydrazin ist giftiger als o-Tolylhydrazin. Für letzteres ist die tödliche Dosis beim Frosch 0,035 g des Chlorhydrates, beim Hund peroral 0,3—0,5 g, intravenös 0,2—0,3 g pro Kilo.<sup>2</sup>

Die Giftigkeit des Phenylhydrazins wird abgeschwächt durch den Vertausch der an den Stickstoff gebundenen Wasserstoffatome gegen Alkyle. So stehen  $\alpha$ -Methyl- $\beta$ -phenylhydrazin,  $\text{CH}_3\cdot\text{NH}-\text{NH}\cdot\text{C}_6\text{H}_5$ ,  $\alpha$ -Äthyl- $\beta$ -phenylhydrazin,  $\text{C}_2\text{H}_5\cdot\text{NH}-\text{NH}\cdot\text{C}_6\text{H}_5$ , der nicht alkylierten Verbindung an Wirksamkeit nach.

Eine beträchtliche Herabsetzung der Giftigkeit des Phenylhydrazins hat die Einführung eines Acetylrestes, ähnlich wie beim Anilin und beim Ammoniak, zur Folge. Wie bei jenen wird hierdurch die antithermische Wirkung kaum gemindert. Auf diesem Wege ist man zu Produkten gelangt, die man zum therapeutischen Gebrauch empfehlen zu dürfen glaubte.

Unter diesen ist zu nennen Monoacetylphenylhydrazin,  $\text{C}_6\text{H}_5\cdot\text{NH}-\text{NH}\cdot\text{CO}\cdot\text{CH}_3$ . Es hat beim Menschen schon in Dosen von 0,1 bis 0,15 g ausgesprochene antipyretische und antineuralgische Wirkung.

Es ist unter der Marke Hydracatin und Pyrocin als Antipyretikum und Antineuralgikum in den Handel gebracht worden.<sup>3</sup> Doch hat es auch in genannten Dosen die den Phenylhydrazinen eigene deletäre Wirkung auf das Blut. Es erzeugt Blutdissolution, Hämoglobinurie, Milzschwellung und Ikterus. Außerdem hat es den Nachteil, daß es zu rasch entfiebert und dadurch zu Kollapserscheinungen Anlaß gibt. Endlich ist ihm, wie allen Phenylhydrazinderivaten, seine schlechte Haltbarkeit auf das Lastkonto zu legen. Es ist aus all diesen Gründen vollkommen verlassen worden.

Es reduziert Fehlingsche Lösung.

1) Gibbs und Reichert, l. c. s. S. 123, Anm. 3.

2) Gibbs und Reichert, l. c. s. S. 123, Anm. 3.

3) P. Guttman, Über Hydrazetin, Berl. klin. Wochenschr. (1889) 437.

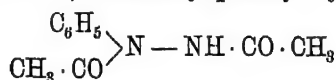
Es hat sich auch im Tierversuch als blutzeretzend erwiesen.<sup>1</sup> Dasselbe tut es auch in vitro.

Wegen seiner Reizwirkung auf die Haut ist es als Mittel gegen Hautaffektionen, speziell gegen Psoriasis, empfohlen und verwendet, doch wegen zu starker Toxizität wieder verlassen worden.

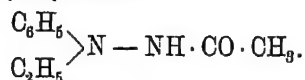
0,3 g Hydrazetin auf das Körperkilo per os oder intraperitoneal Kaninchen verabreicht, verursacht Tod in 24 Stunden. Der Obduktionsbefund besteht in intensiv braunroter ins Grünliche spielender Verfärbung der inneren Organe und des Blutes und bluthaltigem Harn.

Eine weitere Herabsetzung der Giftigkeit ohne Verminderung der antithermischen Kraft läßt sich durch Einführung einer zweiten Acetylgruppe erzielen. Diacetylphenylhydrazin<sup>2</sup>,  $C_6H_5 \cdot HN - N(CO \cdot CH_3)_2$ , ist weniger giftig als die Monoacetylverbindung, stellt aber immer noch ein Blutgift dar. Es zeigt schwächere Reduktionskraft gegenüber Kupferoxyd als jenes. Praktisch ist es als Antipyretikum nicht zu verwenden.

Das gleiche gilt für  $\alpha$ - $\beta$ -Diacetylphenylhydrazin



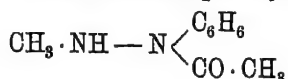
Den Diacetylderivaten kommt an Giftigkeit gleich das unsymmetrische Acetyläthylphenylhydrazin



Auch seine deletäre Wirkung auf das Blut ist ziemlich die gleiche. Beim Menschen schädigt es die roten Blutkörperchen schon in Dosen, die eben die Fiebertemperatur herabsetzen.

Erwähnenswert ist, daß, während die anderen angeführten Phenylhydrazinverbindungen mehr oder weniger stark reduzierende Eigenschaften haben, womit man, wie wir gesehen haben, die Giftwirkung in Zusammenhang bringt, dies für das Acetyläthylphenylhydrazin (wenigstens gegenüber Kupferoxyd) nicht zutrifft. Es fragt sich, ob die Verbindung gegenüber anderen Substanzen nicht doch reduzierend wirkt, andernfalls müßte ihre Giftwirkung anders erklärt werden.

Das symmetrische Acetylmethylphenylhydrazin



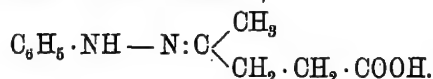
hat sich im Tierversuch gleichfalls als Blutgift erwiesen.

1) P. Ziegler, Pyrocin oder Acetylphenylhydrazin, Deut. Arch. f. klin. Med. 45, 363. (1889). — W. Filehne, Der Harn bei Acetylphenylhydrazin-(Pyrocin-) Vergiftung und die Hellersche Probe, Virchows Arch. 117, 417 (1889).

2) R. Heinz, Die praktische Verwendbarkeit von Phenylhydrazinderivaten als Fiebermittel, Berl. klin. Wochenschr. (1890) 47. — Ders., Morphologische Veränderungen der roten Blutkörperchen durch Gifte, Virchows Arch. 122, 112 (1890).

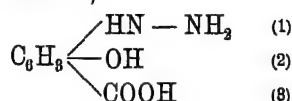
Wie durch Acetylreste läßt sich auch durch Einführung anderer Säureradikale eine Abschwächung der deletären Wirkungen des Phenylhydrazins erzielen. Das ist erwiesen für  $\alpha$ -Benzoyl- $\beta$ -phenylhydrazin,  $C_6H_5 \cdot HN - NH \cdot CO \cdot C_6H_5$ . Weiterhin sind Säuren derart verbunden worden, daß die Karboxylgruppe frei bleibt. Diese Substanzen stehen an Giftigkeit dem Phenylhydrazin nach. Geprüft sind folgende Verbindungen.

Phenylhydrazinlävulinsäure,

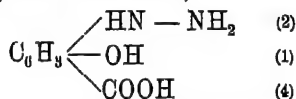


Sie ist unter der Marke Antithermin zur therapeutischen Verwendung empfohlen worden.<sup>1</sup> Gegen sie ist das gleiche einzuwenden wie gegen das Hydracetin. Auch reizt es die Magenschleimhaut. Es ist denn auch als Arzneimittel aufgegeben worden.

o-Hydrazinsalicylsäure,

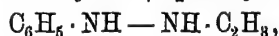


o-Hydrazin-p-oxybenzoesäure,

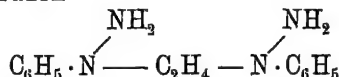


Letztere ist als Orthin in den Handel gebracht worden. Sie hat sich aber ebensowenig wie die übrigen Phenylhydrazine als brauchbares Arzneimittel erwiesen. Es haften ihr die gleichen Mängel an wie den übrigen Derivaten.

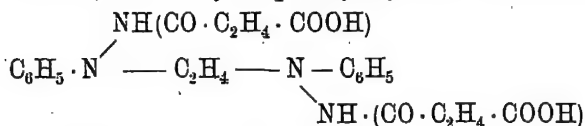
Dasselbe gilt für  $\alpha$ -Äthylen- $\beta$ -phenylhydrazin,



Äthylenphenylhydrazin

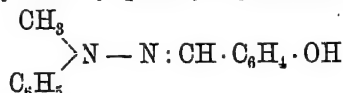


und dessen Derivat, die Äthylenphenylhydrazinbernsteinsäure,



Letztere drei Verbindungen sind Blutgifte in Dosen, die im Tierversuch noch keine Wirkung auf das Zentralnervensystem erkennen lassen.

Endlich ist eine Verbindung von  $\alpha$ -Methylphenylhydrazin mit Salicylaldehyd (Salicylmethylphenylhydrazon)



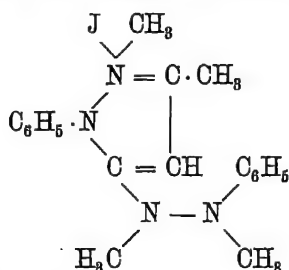
dargestellt und geprüft worden.

1) Nicot, Nouveaux remèdes (1887). — Drobner, Wiener med. Presse (1892).

Sie ist unter der Marke Agathin als schmerzlinderndes und antineuralgisches Mittel in den Handel gekommen.<sup>1</sup> Sie hat sich nicht bewährt, da ihr die gleichen Mängel anhaften wie den anderen Verbindungen.<sup>2</sup>

Wie aus dem Mitgeteilten, insbesondere aus dem über die Acetyl-derivate hervorgeht, nimmt die Giftwirkung des Phenylhydrazins mit fortschreitendem Ersatz der an den Stickstoff gebundenen Wasserstoffatome durch kohlenstoffhaltige Radikale ab. Die Disubstitutionsprodukte sind weniger wirksam als die Monosubstitutionsprodukte. Freilich ist bei den dreifach substituierten Derivaten keine weitere Abnahme der Wirksamkeit mit Deutlichkeit nachweisbar. Es fragt sich darum, ob nicht ein Tetrasubstitutionsprodukt, d. h. ein Derivat, bei welchem kein freies Wasserstoffatom mehr sich am Stickstoff befindet, ganz ungiftig ist.

Die Frage ist, was die Blutgiftigkeit anbelangt, im bejahenden Sinne für das Jodmethylat des  $\alpha$ - $\beta$ -Dimethylphenylhydrazinopyrins



beantwortet worden, ein Phenylhydrazin, das außer zweier Methylgruppen noch ein Pyrazolderivat gebunden enthält. Die Substanz zeigt weder in vivo, noch in vitro eine Wirkung auf das Blut.<sup>3</sup>

Bemerkenswerterweise gilt dasselbe nicht für Acetylphenylkarbizin (I) und Acetylphenylsulfokarbizin (II):



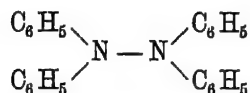
welche beide gleichfalls kein freies Wasserstoffatom am Stickstoff enthalten, bei denen aber die beiden Stickstoffatome mit dem Kohlenstoff einer CO- resp. CS-Gruppe verbunden sind. Sie sind noch Blutgifte. Sie zeigen sowohl an Kalt- wie an Warmblütern in relativ kleinen Dosen, jedenfalls in solchen, bei denen sie z. B. auf das Zentralnervensystem, noch unwirksam sind, die charakteristischen Veränderungen der roten Blutkörperchen.

Interessant wäre zur Entscheidung der vorliegenden Frage, das Verhalten des Tetraphenylhydrazins

1) Roos und Rosenbaum, Deut. med. Zeitg. (1892) 596 u. 1083.

2) Ilberg, Über Agathin, Deut. med. Wochenschr. (1893) 119. — L. Badt, ebenda (1893) 363.

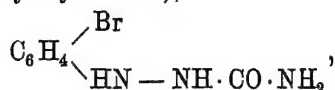
3) K. Kobert, l. c. s. S. 617, Anm. 1.



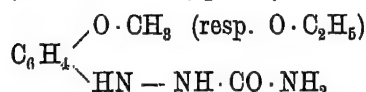
kennen zu lernen, eines Körpers, der zwar dargestellt, nicht aber physiologisch untersucht worden ist.

Die Giftigkeit des Phenylhydrazins nimmt, wie wir das auch für das Hydrazin kennen gelernt haben, bedeutend ab, wenn ein Wasserstoffatom durch einen Karbaminsäurerest,  $\text{NH}_2 \cdot \text{CO} -$ , substituiert wird. Dabei bleibt die temperaturherabsetzende Wirkung erhalten.

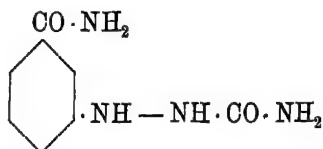
So sind Phenylsemikarbazid,  $\text{C}_6\text{H}_5 \cdot \text{HN} - \text{NH} \cdot \text{CO} \cdot \text{NH}_2$  (Karbaminsäurephenylhydrazid), Bromphenylsemikarbazid (Karbaminsäurebromphenylhydrazid),



Metoxy- und Äthoxyphenylsemikarbazid (Karbaminsäuremethoxyphenylhydrazid, bzw. -äthoxyphenylhydrazid),

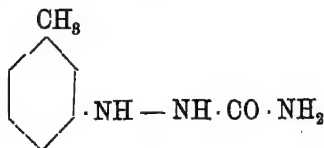


m-Benzaminosemikarbazid,



alle weit weniger giftig als die Stammsubstanz.<sup>1</sup>

Ja die Giftigkeit ist im akuten Tierversuch so gering, daß Kaninchen und Meerschweinchen bis 2 g pro Kilo intravenös vertragen, ohne andere Erscheinungen als eine namhafte Temperaturherabsetzung darzubieten. Auf Grund dieser relativ beträchtlichen Ungiftigkeit sind denn auch Verbindungen dieser Art zum therapeutischen Gebrauche empfohlen worden. So ist m-Benzaminosemikarbazid als die stabilste und am leichtesten darstellbare unter ihnen unter dem Namen Kryogenin<sup>2</sup> als Fiebermittel in den Handel gekommen. Desgleichen das m-Tolysemikarbazid (Karbaminsäure-m-tolyhydrazid)



1) A. u. L. Lumière und J. Chevrotier, Propriétés pharmacodynamiques de certains sémicarbazides aromatiques, C. r. de l'Acad. des sciences 135, 187 (1902).

2) Lumière u. Chevrotier, Nouveaux remèdes 19, 289 (1902).

unter der Bezeichnung Maretin.<sup>1</sup> Doch machen sich auch bei ihnen, namentlich bei anhaltendem Gebrauch, die besprochenen deletären Wirkungen auf das Blut geltend. Für Maretin ist nachgewiesen, daß es bei längerer Verwendung durch Blutzerstörung anämisierend wirkt. Für den praktischen Gebrauch ist es jedenfalls nicht zu empfehlen.<sup>2</sup>

Wir haben von aromatischen Derivaten nur die Phenylverbindungen besprochen. Wie sich Naphthylhydrazine oder noch höhere (Anthracyl-, Phenanthryl-) Derivate physiologisch verhalten, ist nicht geprüft.

### 1) Azoverbindungen

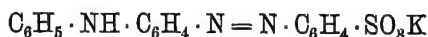
Die durch die Gruppe  $-N=N-$  charakterisierten Azoverbindungen sind vor allem Blutgifte. Sie sind physiologisch wenig untersucht.

Azobenzol,  $C_6H_5-N=N-C_6H_5$ , bewirkt Methämoglobinbildung<sup>3</sup> im Blut und erzeugt Hämoglobinurie.<sup>4</sup>

O  
 $\diagup \quad \diagdown$   
 Azooxybenzol,  $C_6H_5 \cdot N \cdot N \cdot C_6H_5$

verursacht trotz seiner Unlöslichkeit in Wasser im lebenden Organismus Methämoglobinbildung, nicht aber in vitro. Es macht also, bevor es seine Wirkung ausübt, eine Umwandlung im Organismus durch. Kaninchen gehen nach Zufuhr von 0,3 g auf das Körperkilo subkutan, oder 0,6 g stomachal nach wenigen Stunden zugrunde.<sup>5</sup>

Unter den am substituierten Azobenzol hervorgehenden Azofarbstoffen bewirkt Phenylaminoazoschwefelsäure (Tropäolin 00 oder Orange IV),



Krämpfe und Tetanus. Die Wirkung tritt auch ein bei decerebrierten Fröschen, wird also vom Rückenmark aus ausgelöst.

Die komplizierter gebauten Azofarbstoffe sind im allgemeinen für höhere Wirbeltiere, speziell Säugetiere, ungiftig, nicht aber für niedere Lebewesen. Die Unwirksamkeit gegenüber ersteren beruht darauf, daß sie in die Nervensubstanz nicht aufgenommen werden, im Gegensatz z. B. zur eben erwähnten Phenylaminoazoschwefelsäure.

1) J. Barjanski, Über das Maretin und seine antipyretischen Wirkungen, Berl. klin. Wochenschr. (1904) 607.

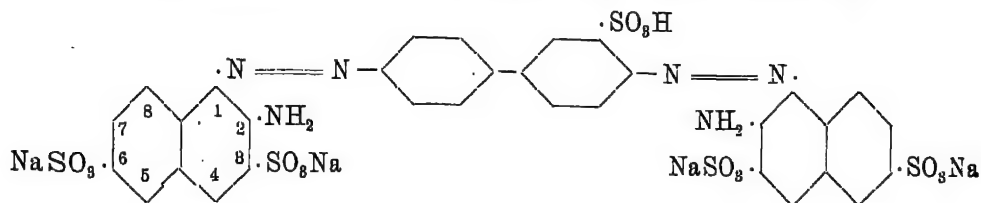
2) W. Heubner, Warnung vor Maretin, Therap. Monatsh. (1911) Juli u. August.

3) Saarbach, Zentralbl. f. d. med. Wissensch. (1881) 705. — vgl. auch M. Röhl, Über acute und chronische Intoxicationen durch Nitrokörper der Benzolreihe, Inaug.-Diss. Rostock (1890).

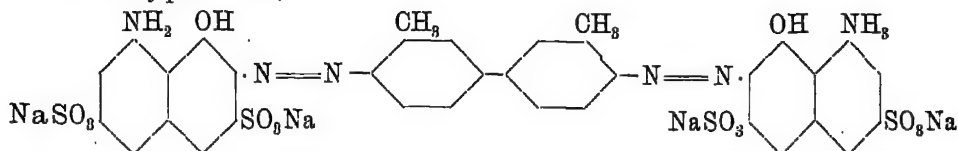
4) E. Baumann und E. Hertter, Über die Synthese von Aetherschweifelsäuren und das Verhalten einiger aromatischer Substanzen im Tierkörper, Zeitschr. f. physiol. Chem. 1, 244 (1877).

5) L. Lewin, Die Wirkungen des Phenylhydroxylamins, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 35, 413 (1895).

Vom tetrazotierten Benzidin abgeleitete Farbstoffe, wie Trypanrot,



und Trypanblau,



haben sich als wirksam gegen Trypanosomeninfektionen erwiesen.<sup>1</sup> Ersteres stellt eine Kombination eines Moleküls tetrazotierter Benzidin-o-sulfosäure mit zwei Molekülen  $\beta$ -Naphthylamin-3-6-disulfosaurem Natrium dar, letzteres eine solche eines Moleküls tetrazotierten Dimethylbenzidins mit zwei Molekülen 8-Amino-1-naphthol-3-6-disulfosaurem Natrium.

Die Abtötung der zu den Infusorien gehörenden und im Blute ihres Wirtes lebenden Infektionserreger erfolgt nur im lebenden Tier. In vitro ist der Farbstoff wirkungslos. Es muß also unter dem Einfluß des Lebensprozesses eine wirksame Substanz sich bilden. Für den Säugetierorganismus ist Trypanrot von relativ geringer Toxizität. Für die Maus dürften 0,5 g auf das Körperkilo die letale Dosis sein. Zur Vernichtung der Blutparasiten sind weit geringere Dosen hinreichend.

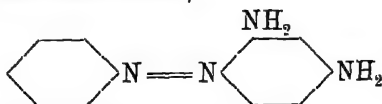
Das Trypanrot behält seine trypanozide Wirkung bei, wenn in den einen der beiden Naphthalinkerne in 7-Stellung eine Hydroxyl- oder Aminogruppe, resp. in den einen Kern eine Hydroxyl- oder in den anderen eine Aminogruppe oder in beide je eine Hydroxyl- oder eine Aminogruppe eingeführt werden. Auch die Kombination mit 1-Oxy-8-aminonaphthalin-3-6-disulfosäure, wobei der Naphthalinkern in der 2-Stellung mit der Diazogruppe verbunden ist, führt zu einem wirksamen Produkt. Dagegen erzeugt die Substitution mit der Hydroxyl-, Amino- und Sulfogruppe in anderen Stellungen als den angegebenen nicht oder nur ganz schwach wirksame Verbindungen.

Wie im Naphthalinkern können auch im Benzidinkern Substitutionen nur in ganz beschränkter Weise vorgenommen werden ohne Beeinträchtigung der Wirksamkeit. Die Entfernung der Sulfogruppe in der o-Stellung, also die Verwendung von einfach tetrazotiertem Benzidin, hebt die trypanozide Wirkung auf. Auch das o-o'-Disulfosäurederivat

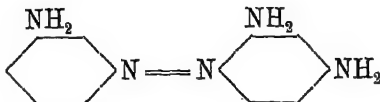
4) P. Ehrlich und K. Shiga, Farbentherapeutische Versuche bei Trypanosomen-erkrankungen, Berl. klin. Wochenschr. (1904) 329 u. 362.

ist wirkungslos, dagegen erweist sich die o-o'-Dichlorverbindung ebenso wirksam wie das o-Monosulfosäurederivat.

Der Azogruppe als solcher dürfte keine besondere Bedeutung zukommen, da andere basische Azofarbstoffe, wie z. B. Chrysoidin, das salzsaure Salz des Diaminoazobenzols,



oder das Vesuvium (Bismarckbraun), das der Hauptsache nach aus Triaminoazobenzol



besteht, keine trypanfeindliche Wirkung besitzt.

### k) Diazoverbindungen

Die Diazoverbindungen sind sehr giftige Körper. Chemisch sind sie sehr unbeständig. Sie zerfallen in Stickstoff und den organischen Rest.

Das Diazobenzol, als freie Verbindung nicht bekannt, bildet Salze, die außerordentlich leicht zersetzlich sind. Physiologisch ist es in Form seines Nitrates geprüft worden,  $C_6H_5 \cdot N = H \cdot NO_3$ . Es ist ein starkes Gift.<sup>1</sup> 0,2—0,3 g auf das Körperkilo Kaninchen, subkutan verabreicht, bewirken Tod in 10 bis 20 Minuten. Das Vergiftungsbild ist das der akuten Erstickung: hochgradige Dyspnoe, schwere Erstickungskrämpfe, unter denen die Tiere zugrunde gehen. Die Ursache des raschen Todes bildet eine umfängliche Entwicklung von Stickstoff im kreisenden Blute, die zu Bläschenbildung innerhalb der Blutbahn Anlaß gibt.

Es handelt sich sonach um eine reaktive Wirkung, bei der das kohlenstoffhaltige Radikal keine Rolle spielt, sondern auf den mechanischen Effekt des Stickstoffs zurückzuführen ist.



Wird die Erstickungsgefahr überwunden, wie das bei Hunden im Vergleich zu Kaninchen leichter geschieht, so stellt sich zentrale motorische Lähmung ein, die im Rückenmark beginnt und sich allmählich auf höher gelegene Teile des Zentralnervensystems ausdehnt. Der Tod erfolgt bei Anwendung von 0,5—1 g bei mittelgroßen Hunden nach einer bis mehreren Stunden unter allgemeiner Lähmung, verbunden mit Benommenheit.

Beim Frosch erzeugen Dosen von 0,05—0,1 g schlaaffe Lähmung bei Erhaltenbleiben der peripheren Erregbarkeit. Auch bei ihm kommt

<sup>1</sup>) M. Jaffé, Die physiologischen Wirkungen des salpetersauren Diazobenzols, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 2, 1 (1874).



es zu reichlicher Gasentwicklung im Blute, doch fehlen da naturgemäß die asphyktischen Krämpfe.

Bei peroraler Applikation fällt die Gasentwicklung im Blut aus. Kaninchen sterben nach Stunden, nachdem sich Lähmungserscheinungen eingestellt haben, unter rapider Abnahme der Herztätigkeit und beträchtlicher Abkühlung. Es handelt sich hierbei um eine Phenolvergiftung.

Es wäre interessant zu prüfen, wie sich andere Diazoverbindungen, z. B. p-Aminodiazobenzol, das im Tierkörper durch Entweichung von Stickstoff in p-Aminophenol übergeht. Es wäre zu erforschen, ob die Wirkung des letzteren zum Vorschein kommt. Auch das Verhalten von in der Aminogruppe substituierten Diazokörpern wäre von Interesse.

Triazobenzol (Phenylazimid),  $C_6H_5 \cdot N \begin{smallmatrix} N \\ \parallel \\ N \end{smallmatrix}$ , ist für Hunde sehr giftig.

### 1) Hydroxylamin

Durch Einführung einer Hydroxylgruppe in das Ammoniakmolekül resultiert ein chemisch dem Hydrazin nahestehender Körper, das Hydroxylamin,  $NH_2 \cdot OH$ . Es hat ausgesprochene basische Eigenschaften und reduziert sehr stark Kupfer-, Quecksilber-, Silber- und andere Metallsalzlösungen. Die freie Base existiert nur in wässriger Lösung. Mit den gewöhnlichen Mineralsäuren bildet sie charakteristische Salze.

Pharmakodynamisch ist bisher das im Handel befindliche, schön kristallisierende, salzsaure Salz,  $OH \cdot NH_2 \cdot HCl$ , geprüft worden, das sich durch große Wasserlöslichkeit auszeichnet. Es verhält sich, wie chemisch, so auch pharmakodynamisch dem Hydrazin ähnlich. Es zeigt sowohl beim Kalt- wie auch beim Warmblüter sehr rasche und intensive Giftwirkung. Für Frösche beträgt die tödliche Gabe 2,5 mg. Das Vergiftungsbild weist anfangs ein Stadium der Excitation, später ein solches des Kollapses mit Asphyxie auf.<sup>1</sup>

Hydroxylamin ist vor allem ein Blutgift; es zersetzt das Blut und färbt es dunkel unter Bildung von Methämoglobin und Hämatin.<sup>2</sup> In letzterer Hinsicht unterscheidet es sich sonach vom Hydrazin, das weder Methämoglobin noch Hämatin bildet.

Die Methämoglobinbildung, welche auf einem oxydierenden Prozeß beruht, kommt dadurch zustande, daß Hydroxylamin zunächst oxydiert wird und dann als oxydierendes Agens wirkt.<sup>3</sup>

1) C. Raimondi und G. Bertonì, *Gaz. chim. italian.* 12, 193 (1882), *Ann. univers. di med.* 259, 97 (1882) und *Rendi conti del real. Istitut. lomb. di scienze e lett.* Ser. II, 15, 122 (1882).

2) E. Letsche, Über die Einwirkung von Hydroxylamin auf den Blutfarbstoff, *Zeitschr. f. physiol. Chem.* 80, 419 (1912).

3) W. Heubner, Studien über Methämoglobinbildung, *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.* 72, 239 (1913).

Da das Vergiftungsbild Ähnlichkeit hat mit dem der salpetrigsauren Verbindungen, hat man geglaubt, die Wirkung durch Annahme einer Oxydation des Hydroxylamins zu Salpetrigersäure erklären zu können.<sup>1</sup>



Diese Vorstellung ist jedoch nicht richtig. Die Verbindung wirkt molekular.<sup>2</sup>

Zu erwähnen ist, daß Hydroxylamin schon in geringster Menge auf Pflanzen schädlich einwirkt.<sup>3</sup> Keimlinge werden in Lösungen von 1:15000 in ihrer Entwicklung gehemmt. Auch Schimmelpilze und manche Bakterien werden durch das salzsaure Salz getötet.<sup>4</sup> In einprozentiger Lösung ist es gegenüber Staphylokokken<sup>5</sup> wirkungslos.

Noch stärker als Hydroxylamin wirkt dessen Phenylderivat, das Phenylhydroxylamin,  $\text{C}_6\text{H}_5 \cdot \text{NH} \cdot \text{OH}$ , das die basischen und stark reduzierenden Eigenschaften der Muttersubstanz beibehalten hat.

Gleich dieser ist es vor allem ein starkes Blutgift. Es bewirkt Zerfall der roten Blutkörperchen unter Bildung von Methämoglobin und Hämatin und dunkelbrauner Verfärbung des Blutes. Auch in vitro verursacht es im Blut Methämoglobinbildung und zwar schon in kürzester Zeit, viel rascher als das nicht phenylierte Produkt und, wie beiläufig gesagt, viel rascher als irgendein anderes Blutgift.

Die Toxizität ist sehr groß. Beim Kaninchen genügen schon 0,05 g auf das Körperkilo, um den Tod herbeizuführen, der unter Asphyxie erfolgt.

Beim Menschen ruft es schon in kleinsten Mengen — es genügt hierzu eine etwas ausgedehnte Befeuchtung der Körperoberfläche mit einer alkoholischen Lösung — ein schweres Vergiftungsbild hervor, dessen klinische Symptomen sind: Bewußtlosigkeit, Sehnenhüpfen, Masseterenkrämpfe, Nystagmus, röchelndes Atmen, fadenförmiger Puls und blaugraue Verfärbung der Haut.<sup>6</sup> Bemerkenswert ist die rasche Wirkung des Giftes, indem nach kürzester Zeit die Vergiftungserscheinungen auftreten.

1) L. Lewin, Über Hydroxylamin, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 25, 306 (1889).

2) O. Loew, Die Giftwirkung des Diamids, Ber. d. deutsch. chem. Ges. 23, 3206, Anm. (1890). — vgl. auch C. Binz, Toxikologisches über Hydroxylamin, Virchows Arch. 113, 1 (1888). — Ders., Narkotische Wirkungen von Hydroxylamin und Natriumnitrit, ebenda 118, 121 (1889).

3) V. Meyer und E. Schulze, Über die Einwirkung von Hydroxylaminsalzen auf Pflanzen, Ber. d. deutsch. chem. Ges. 17, 1554 (1884).

4) O. Loew, Über die Giftwirkung des Hydroxylamins verglichen mit der von anderen Substanzen, Pflügers Arch. 85, 516 (1885).

5) Leber, Inaug.-Diss. Erlangen, 1888.

6) L. Lewin, Die Wirkungen des Phenylhydrazins, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 35, 401 (1895).

Schon in winzigsten Mengen auf der Haut zerrieben ruft es lokale Entzündungsprozesse hervor<sup>1</sup>, und kleinste Mengen unter die Haut appliziert, heftige Entzündungen mit blutigen Suffusionen. Stäubchen von Hydroxylamin, die in die Nase kommen, erzeugen anhaltendes Niesen.

Neben den erwähnten Symptomen bewirkt es zentrale Lähmung, und zwar geschieht diese Wirkung unabhängig von der auf das Blut. Man beobachtet sie z. B. auch bei Fröschen, denen das Blut durch physiologische Kochsalzlösung ersetzt ist.<sup>2</sup>

Es sei angeführt, daß Phenylhydroxylamin temperaturherabsetzende Wirkung hat.<sup>3</sup>

Es mag hervorgehoben werden, daß Phenylhydroxylamin strukturell dem Anilin nahe verwandt ist, indem es sich von ihm nur durch den Gehalt eines Hydroxyls in der Aminogruppe unterscheidet. Diese Differenz genügt, um die Toxizität wesentlich zu erhöhen, wie ja der Eintritt eines Hydroxyls vielfach die Wirksamkeit erhöht. Auch in chemischer Hinsicht werden hierdurch die Eigenschaften wesentlich verändert.

Die aus der Verbindung von Hydroxylamin mit Aldehyden hervorgehenden Oxime,  $R:N\cdot OH$ , verhalten sich dem Organismus gegenüber nicht wie Hydroxylamin, sondern zeigen eine kombinierte Wirkung der entsprechenden Aldehyde und Nitrite. Letztere entstehen im Organismus wahrscheinlich durch Oxydation der sich abspaltenden Oximidgruppe.

---

1) L. Lewin, Über eine örtliche Giftwirkung des Phenylhydroxylamins, Deut. med. Wochenschr. (1906) 710.

2) C. Binz, Die nervenlähmende Wirkung des Phenylhydroxylamins, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. **36**, 403 (1895).

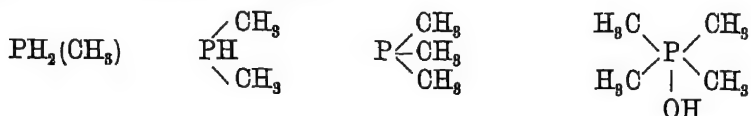
3) Babel, l. c. s. S. 301, Anm. 1.

## IV. Phosphorhaltige Verbindungen

Der dem Ammoniak analog zusammengesetzte Phosphorwasserstoff,  $\text{PH}_3$ , ist ein farbloses Gas von widrigem, knoblauchartigem Geruch. Er ist ein sehr heftiges Gift. Warmblüter gehen in einer mit  $\frac{1}{4}$  bis  $\frac{1}{2}$  Vol.-Proz. Phosphorwasserstoff versetzten Atmosphäre in 10 bis 30 Minuten zugrunde. Kaltblüter sind weniger empfindlich, sie vertragen unbeschadet einen Aufenthalt von 15 Minuten in einer mit 7 Vol.-Proz. beschickten Luft.<sup>1</sup>

Die Giftwirkung richtet sich vor allem auf das Zentralnervensystem, insbesondere das Großhirn und verlängerte Mark. Er bewirkt nach einem vorübergehenden anfänglichen Stadium von Dyspnoe langsam eintretende zentrale Paralyse (Somnolenz, Benommenheit, Narkose) und Paralyse der lebenswichtigen Reflexzentren (Gefäß- und Atemzentrum). Auch die Herztätigkeit leidet schon früh. Ebenso bewirkt er Blutaustritte in den Lungen. Auf das Blut ist er wirkungslos. Er hat keine protoplasmaschädigende Wirkung.

Durch Vertauschen der Wasserstoffatome gegen Alkyle entstehen die Phosphine. Wie bei den Aminen unterscheidet man zwischen primären, sekundären, tertiären Phosphinen und quaternären Phosphoniumverbindungen.



Monomethyl-, Dimethyl-, Trimethyl-      Tetramethyl-  
phosphin      phosphoniumhydroxyd.

Die Phosphine sind entsprechend dem geringen basischen Charakter des Phosphorwasserstoffes im Verhältnis zu den Aminen viel schwächere Basen. Die Stärke der Basizität nimmt aber mit der Anzahl der Alkyl-

---

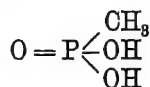
1) Eulenberg, Die Lehre von den schädlichen und giftigen Gasen (1865) 424. — Dybkowsky, Hoppe-Seylers Mediz.-Chem. Untersuchungen (1866) 49. — Henderson, Journ. of Anat. and Physiol. 13, 109 (1880). — J. Briliant, Zur Kenntnis der toxischen Wirkung des Phosphors und Phosphorwasserstoffs auf den tierischen Organismus, Inaug.-Diss. St. Petersburg (1881) (russisch), Ref. in Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 15, 439 (1882). — H. Schulz, Über Phosphorwasserstoff, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 27, 314 (1890).

gruppen zu, so daß das Tetraalkylphosphoniumhydroxyd schon eine sehr starke Base ist.

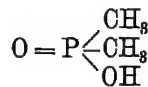
Physiologisch verhalten sie sich wie Phosphorwasserstoff.

Über die Phosphoniumbasen ist S. 396 berichtet worden. Sie haben, wie alle quaternären Basen, eine lähmende Wirkung auf die peripheren Endigungen der motorischen Nerven.

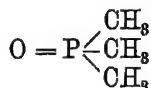
Die durch Oxydation der Phosphine entstehenden Alkylphosphinsäuren, z. B.



Monomethyl-,



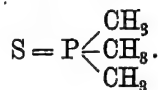
Dimethylphosphinsäure



Trimethylphosphinoxyd

sind physiologisch nicht näher geprüft worden.

Desgleichen nicht das durch Ersatz des Sauerstoffs durch Schwefel entstehende Trimethylphosphinsulfid



## V. Arsenhaltige Verbindungen

Um die Pharmakodynamik der arsenhaltigen Kohlenstoffverbindungen zu verstehen, ist es nötig von den anorganischen Arsenverbindungen auszugehen, da das Arsen kraft seiner starken dynamischen Eigenschaften allen Derivaten seinen Charakter aufprägt. D. h. die Wirkungen aller organischen Arsenverbindungen sind letzten Endes Arsenwirkungen. Der kohlenstoffhaltige Part dürfte nur die Organotropie resp. die Resorptionsverhältnisse bestimmen.

Arsenwasserstoff,  $\text{AsH}_3$ , ein farbloses, sehr unangenehm riechendes, in Wasser wenig lösliches Gas, ist vor allem ein Blutgift.<sup>1</sup> Er bewirkt Auflösung der roten Blutkörperchen und Übertritt von Blutfarbstoff in das Plasma. Dieser Effekt scheint darauf zu beruhen, daß er mit dem Hämoglobin eine Komplexverbindung eingeht,<sup>2</sup> die dann den Zerfall der Erythrocyten nach sich zieht. Das Blut nimmt eine braune bis grau-grüne Farbe an und weist die Gegenwart von Methämoglobin auf.<sup>3</sup> Die Folgen der Hämolyse sind die üblichen: Ausscheidung des Farbstoffs im Harn, Nierenschädigung mit Hämaturie und vermehrte Gallenfarbstoffbildung, die zur Bildung von Ikterus Anlaß giebt.<sup>4</sup> Die Hämolyse erfolgt auch *in vitro*. Bei geringer Vergiftung tritt Genesung ein, bei schwerer kann Tod schon nach 24 Stunden erfolgen unter zunehmender Schwäche und Kollaps. Bei anhaltender Zufuhr kleiner Mengen entwickelt sich im Tierversuch durch Bildung von arseniger Säure typische Arsenvergiftung,<sup>5</sup> vor allem die für dieselbe charakteristische zentrale Paralyse (Benommenheit und allgemeine Lähmung). Es ist anzunehmen, daß bei protrahierter Zufuhr noch geringerer Mengen auch die therapeutisch günstigen Wirkungen der arsenigen Säure sich geltend machen.

---

1) Naunyn, Beiträge zur Lehre vom Ikterus, Arch. f. (Anat. u.) Physiol. (1868). — E. Stadelmann, Die Arsenwasserstoffvergiftung, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 16, 221 (1883).

2) R. Meissner, Über die Bindung des Arsenwasserstoffes im Blut, Zeitschr. f. exp. Path. u. Therap. 13, 284 (1913).

3) F. Joly und B. de Nabias, Sur l'action physiologique de l'hydrogène arsénié, Comp. rend. de l'Acad. des sciences 110, 666 (1890).

4) O. Minkowski und B. Naunyn, Über den Ikterus durch Polycholie und die Vorgänge in der Leber bei demselben, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 21, 1 (1886).

5) W. F. v. Oettingen, Beiträge zur Kenntnis der Wirkungsweise des Arsenwasserstoffes, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 80, 288 (1917).

Für das Protoplasma im allgemeinen ist Arsenwasserstoff nur in großer Konzentration giftig. So bringt zehn Minuten langes Durchleiten eines Arsenwasserstoffstromes durch eine Kultur von Süßwasserinfusorien dieselben im Verlauf einer Stunde zum Absterben.<sup>1</sup> Geringe Mengen scheinen dagegen, wenigstens im akuten Versuch, einflußlos zu sein.

Arsenige Säure,  $\text{As}_2\text{O}_3$  bzw.  $\text{As}(\text{OH})_3$ , der weiße Arsenik, in dem das Arsen dreiwertig ist, ist ein starkes Gift und zwar vornehmlich ein Protoplasmagift. In kleinen Dosen stimuliert sie den Zellchemismus und fördert dadurch, ähnlich wie Phosphor, den Stoffansatz. Doch kann sie auch in kleinsten Dosen, wenn sie lange Zeit gereicht wird, schädlich wirken und allgemeine Störungen herbeiführen. Nach Beobachtungen an weißen Ratten kann die tägliche Zufuhr von selbst 0,00005—0,0005 mg pro Kilo Körpergewicht, wenn sie mehrere Monate andauert, eine Wachstumsverzögerung und eine solche von 0,0015—0,005 mg pro Kilo einen Körpergewichtsverlust verursachen.<sup>2</sup> In größeren Gaben schädigt sie den Zellchemismus und bewirkt Verfettung und brandige Zerstörung der Zellen. Dieser Effekt kommt vorzugsweise in den drüsigen Organen (Leber, Speicheldrüsen, Nieren) und der Magen- und Darmschleimhaut zum Ausdruck. Letztere wird auch bei parenteraler (subkutaner oder intravenöser) Applikation des Giftes affiziert, infolge der Ausscheidung desselben durch diese Teile. Die klinischen Erscheinungen sind gastrointestinale Störungen (Erbrechen und Durchfälle), die bei schwacher Vergiftung allmählich verschwinden, bei starker aber unter Kollapserscheinungen zum Tode führen. Im weiteren hat die arsenige Säure eine Wirkung auf das zentrale und periphere Nervensystem. Sie ruft periphere Lähmungen hervor und bei schwererer Vergiftung zentrale Lähmung, die sich in Mattigkeit, Bewusstlosigkeit und Koma äußert, der dann Lähmung der lebenswichtigen Reflexzentren (Vasomotoren- und Atmungszentrum) folgt. Des ferneren ergreift sie das Herz und vermindert seine Tätigkeit durch Beeinträchtigung sowohl seiner Nervenganglien, wie der Muskelmasse selbst.<sup>3</sup> Ganz besonders aber werden die Kapillarwandungen affiziert. Hierdurch wird eine Erweiterung der Kapillarlumina hervorgerufen, die im Verein mit dem Nachlassen der Herztätigkeit zu einer Blutdruckverminderung Anlaß gibt.<sup>4</sup> Endlich sind Veränderungen der äußeren Haut und der Schleimhäute zu notieren. Die letzteren Erscheinungen sind alle vorwiegend bei der

---

1) H. Fühner, Beiträge zur Toxikologie des Arsenwasserstoffes, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 82, 44 (1918).

2) T. Sollmann, Studies of chronic intoxications on albino rats. V. Arsenic trioxyd, Journ. of Pharm. and exp. Therap. 18, 43 (1921).

3) O. Löwi, Zur quantitativen Wirkung von Blausäure, Arsen und Phosphor auf das isolierte Froschherz, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 88, 132 (1897).

4) R. Boehm und S. Unterberger, Beiträge zur Kenntnis der physiologischen Wirkungen der arsenigen Säure, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 2, 89 (1874).

chronischen Vergiftung zu beobachten, während die Wirkung auf die Magendarmschleimhaut und die drüsigen Organe mehr dem akuten Vergiftungsbild zugehören. Auf das Blut und das morphologische Blutbild hat Arsenik keinen nennenswerten Einfluß.<sup>1</sup>

Die allgemein nachteilige (protoplasmaschädigende) Wirkung der arsenigen Säure kommt in ihrem Verhalten gegenüber einzelligen Gebilden zum Ausdruck. Bakterien, Protozoen und Hefepilze werden schon in verdünnten Lösungen in kurzer Zeit abgetötet. Trypanosomen gehen in einer Lösung von 0,005 % (= 1:20 000) in drei Minuten zugrunde.<sup>2</sup>

Für die roten Blutkörperchen ist nachgewiesen, daß sie schon bei geringstem Zusatz des Giftes ihren Sauerstoffverbrauch einschränken.<sup>3</sup>

Die Dosis minima letalis der arsenigen Säure in neutraler Lösung beträgt für das Kaninchen bei intravenöser Applikation 0,005—0,006 g Arsen auf das Körperkilo.<sup>4</sup>

Für niedere Organismen, z. B. Infusorien, ist arsenige Säure in wässriger Lösung ca. viermal giftiger als Arsenwasserstoff.<sup>5</sup>

Die Therapie hat sich die dynamischen Eigenschaften der arsenigen Säure zunutzen gemacht. Man verwendet sie zur Hebung des Stoffwechsels, zur Förderung der Erythrozytenbildung bei Blutkrankheiten, zur Behandlung von Lymphdrüsengeschwülsten und nicht zuletzt bei Hautkrankheiten. Auch zur Behandlung von Trypanosomeninfektionen ist sie herangezogen worden und zwar schon vor längerer Zeit, liegen doch Berichte über die Behandlung der Tsetsefliegenkrankheit schon aus dem Jahr 1858 vor.<sup>6</sup> Allein der Erfolg war nicht hinreichend und daran ändern nichts die neuerlichen Bemühungen von Laveran und anderen.<sup>7</sup> Die Parasiten kommen zum Absterben, doch treten bald wieder Recidive

1) Bettmann, Über den Einfluß des Arsens auf das Blut usw., Habil.-Schr. Heidelberg (1897).

2) O. Neven, Über die Wirkungsweise der Arzneimittel bei Trypanosomiasis, Inaug.-Diss. Bern (1909). — S. auch Mesnil und Brimont, Ann. de l'Inst. Pasteur 22, 856 (1908).

3) M. Onaka, Über die Wirkung des Arsens auf die roten Blutzellen, Zeitschr. f. physiol. Chem. 70, 433 (1910).

4) K. Morishima, Giftigkeitsgrad, Absorptionsgeschwindigkeit und Immunisierungsvermögen des Arsens, Arch. intern. de Pharm. et de Therap. 7, 65 (1900).

5) H. Fühner, l. c. S. 671, Anm. 1.

6) D. Livingstone, Brit. Med. Journ. (1858), 1. Mai.

7) A. Laveran und F. Mesnil, Recherches sur le traitement et la prévention du Nagana, Ann. de l'Inst. Pasteur 16, 792 (1902). — A. Laveran, Action du sérum humain sur quelques Trypanosomes pathogènes; action de l'acide arsénieux sur *Tr. gambiense*, Comp. rend. de l'Acad. des sciences, 138, 450 (1904). — E. J. Moore, On the beneficial effects of sodium arseniate employed hypodermically in Tsetse-fly disease in cattle, Lancet (1904) II, 15. — C. R. Chichester, Journ. Trop. Med. 8, 195 (1904). — Broden, Bull. de la Soc. d'Études colon. (1904) Febr.



auf. Das Haupthindernis für eine erfolgreiche Behandlung liegt in der großen Giftigkeit des Arsens auch für den Organismus des Wirtes.

Arsensäure,  $\text{As}_2\text{O}_5$  resp.  $\text{AsO}(\text{OH})_3$ , in der das Arsen als fünfwertiges Atom auftritt, steht als solche dynamisch hinter der arsenigen Säure zurück. Allein sie wird im Organismus zu letzterer reduziert und dadurch wird ihre Giftigkeit erhöht.<sup>1</sup> Qualitativ kommt sie der arsenigen Säure gleich. Zum quantitativen Vergleich mit der arsenigen Säure mag angeführt sein, daß sie für isolierte Organe ca. 300mal weniger giftig ist als diese und für Mikroorganismen, z. B. Trypanosomen ca. 200mal. Die Parasiten bleiben am Leben in einer 0,2prozentigen Lösung (=1:500) und sterben in einer 1prozentigen in 10 Minuten.<sup>2</sup> Für höhere Tiere ist ihre Giftigkeit zu der der arsenigen Säure wie 6 zu 10.<sup>3</sup>

Werden im Arsenwasserstoff, in der arsenigen und Arsensäure Wasserstoffatome oder Sauerstoff gegen organische Radikale vertauscht, so resultieren Produkte mit geringerer Giftigkeit, aber qualitativ unverändertem physiologischem Charakter. Diese Verbindungen sind die Arsine,  $\text{AsH}_3\text{R}$ , die Arsenoxyde,  $\text{R}\cdot\text{As}=\text{O}$  und die Arsinsäuren,  $\text{R}\cdot\text{As}\begin{smallmatrix} \text{OH} \\ \diagup \\ \text{O} \\ \diagdown \\ \text{OH} \end{smallmatrix}$

Sie tragen den Stempel der Ausgangskörper. Da sie in der Therapie viel verwendet wurden, sind zahlreiche Derivate hergestellt. Dabei ist das Hauptgewicht auf die sauerstoffhaltigen Verbindungen gelegt worden, doch haben sich schließlich unter den sauerstofffreien, als Arsine aufzufassenden Verbindungen die nach der gewünschten Richtung wirksamsten finden lassen. Als durchgängige Regel gilt, daß die Verbindungen, in denen das Arsen als dreiwertiges Atom figuriert, denjenigen überlegen sind, in welchen es pentavalent ist. Wir wollen diese nach dem Namen ihres Entdeckers als die Ehrlichsche Regel bezeichnen.

Die organischen Arsenderivate haben sich hauptsächlich in der Behandlung gewisser, durch Spirillen und Protozoen (speziell der Gattung Trypanosoma) hervorgerufenen Krankheiten (beim Menschen: Lues, Framboisie, Recurrens, tropische Schlafkrankheit; bei den Tieren: Dourine und Mal de Caderas der Pferde, Tsetsekrankheit und Surra der Rinder usw.) bewährt. Durch Abschwächung der Arsenwirkung verbunden mit veränderter Organotropie läßt sich eine günstige Wirkung auf die Parasiten bei relativ geringer Toxicität für den Wirt erzielen. Die einzelnen Produkte zeigen dabei ein verschiedenes Verhalten.

1) H. Pistorius, Beitrag zur Pathologie der akuten Arsenikvergiftung, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 16, 188 (1883).

2) O. Neven, l. c. s. S. 672, Anm. 2.

3) G. Joachimoglu, Vergleichende Untersuchungen über die Giftigkeit der arsenigen Säure und Arsensäure, Biochem. Zeitschrift 70, 144 (1915). — Vgl. auch E. Friedberger und G. Joachimoglu, Über die Abhängigkeit der keimtötenden und entwicklungshemmenden Wirkung von der Valenz, ebenda 79, 135 (1917).

Was zunächst die Derivate des Arsenwasserstoffes, die Arsine, anbelangt, so besitzen sie noch hohe Giftigkeit, scheinen aber nicht mehr hämolytisch zu wirken. Da sie zu Vergiftungen wenig Anlaß geben und therapeutisch nicht viel verwendet werden, sind sie wenig untersucht. Wir unterscheiden zwischen primären, sekundären, tertiären Arsinen und quaternären Arsoniumbasen,



wobei R einen aliphatischen oder zyklischen Radikal bedeutet.

Das Methylarsin,  $CH_3 \cdot AsH_2$ , besitzt einen durchdringenden, knoblauchartigen Geruch.<sup>1</sup>

Das Dimethylarsin (Kakodyl),  $(CH_3)_2AsH$  bzw.  $(CH_3)_2As-As(CH_3)_2$ , steht in seiner Toxizität dem Arsenwasserstoff bedeutend nach. Seine Dämpfe machen Reizerscheinungen an den Schleimhäuten der oberen Luftwege und der Augenbindehaut, im weiteren Brustbeklemmung, Ohnmachtsanfälle und Kopfschmerz.<sup>2</sup> Es hat gleich dem vorerwähnten einen widerlichen, an Knoblauch erinnernden Geruch. Es wurde eine Zeit lang an Stelle von Arsenik in der Heilkunde verwendet, besonders zur Hebung des Stoffwechsels, doch ist es heute wieder verlassen. Im Organismus wird es zum Teil zerstört und zu arseniger Säure oxydiert, worauf seine Stoffwechselwirkung beruht.

Dem Dimethylarsin kommen dynamisch gleich das Diäthyl-, Dipropyl-, Dibutyl- und Diamylarsin [ $(C_2H_5)_2AsH$ ,  $(C_3H_7)_2AsH$ ,  $(C_4H_9)_2AsH$ ,  $(C_5H_{11})_2AsH$ ].

Trimethylarsin,  $(CH_3)_3As$ , verhält sich wie die Dimethylverbindung.

Unter den aromatischen Arsinen sind die Phenylarsine untersucht.

Monophenylarsin,  $C_6H_5 \cdot AsH_2$ , ist eine sehr giftige Substanz, die beim Einatmen die Schleimhäute heftig angreift und auch auf der äußeren Haut sehr schmerzhaft Verätzungen und Entzündungen hervorruft.<sup>3</sup> In konzentriertem Zustande besitzt es einen etwas an Phenylisocyanid erinnernden Geruch, in der Verdünnung riecht es sehr angenehm nach Hyazinthen. Es oxydiert sich augenblicklich an der Luft.

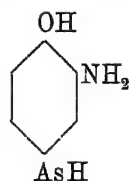
Durch Substituierung im Kern mit salzbildenden Gruppen (Hydroxyl oder Aminogruppe), namentlich aber mit einer freien Säuregruppe läßt sich die Giftigkeit des Phenylarsins herabsetzen.

1) A. W. Palmer und W. M. Dehn, Über primäre Arsine, Ber. d. deut. chem. Ges. **34**, 399 (1901).

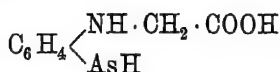
2) H. Schulz, Untersuchungen über Arsenverbindungen, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. **11**, 131 (1879).

3) R. Kahn, Primäre Arsine der aromatischen Reihe, Chem. Zeitg. (1912) 1099.

## 1-Oxy-2-aminophenyl-4-arsin,



## Phenylglycinarsin



stehen in ihrer Giftigkeit dem nicht substituierten Phenylarsin beträchtlich nach.<sup>1</sup>

Therapeutisch werden diese Präparate wegen ihrer hohen Giftigkeit nicht verwendet.

Triphenylarsin,  $(\text{C}_6\text{H}_5)_3\text{As}$ , ist weniger giftig als die primäre Verbindung. Selbst 0,5 g pro Kilo Kaninchen sind bei subkutaner Beibringung nicht akut tödlich. Der Tod tritt ein unter den Erscheinungen der Arsenikvergiftung. Bei der Sektion findet man namentlich Veränderungen der Magendarmschleimhaut und der drüsigen Organe.<sup>2</sup>

Tritoluylarsin,  $(\text{CH}_3 \cdot \text{C}_6\text{H}_4)_3\text{As}$ , scheint giftiger zu sein als Triphenylarsin, doch fehlt es an systematischen Untersuchungen. 0,2 g subkutan verabreicht führen beim Kaninchen in relativ kurzer Zeit zum Tode.<sup>3</sup>

Durch den Vertausch der Arsinwasserstoffe gegen Halogene, speziell Chlor, wird die Giftigkeit der Arsine erhöht. Methylchlorarsin (Methylarsendichlorid),  $\text{CH}_3 \cdot \text{As} \cdot \text{Cl}_2$ , Äthylchlorarsin,  $\text{C}_2\text{H}_5 \cdot \text{As} \cdot \text{Cl}_2$ , Dimethylchlorarsin (Kakodylchlorid),  $(\text{CH}_3)_2\text{As} \cdot \text{Cl}$ , sind giftiger als die nicht chlorierten Verbindungen. Methylchlorarsin tötet Paramäcien in wässriger Lösung in drei Minuten in einer Konzentration von M/126.<sup>4</sup> Die Giftigkeit nimmt zu mit der Zahl der eingetretenen Alkyle. Dimethylchlorarsin tötet sie in der gleichen Zeit in ca. sechsmal geringerer Konzentration. Dimethylchlorarsin hat einen widerlichen, reizenden Geruch.

Das gleiche gilt für Kakodylfluorid,  $(\text{CH}_3)_2\text{As} \cdot \text{Fl}$ .

Gleiche Verhältnisse wie in der aliphatischen, finden wir in der aromatischen Reihe. Phenylchlorarsin,  $\text{C}_6\text{H}_5 \cdot \text{As} \cdot \text{Cl}_2$ , tötet Paramäcien in drei Minuten in einer Konzentration von M/1120, übertrifft also das

1) Kahn, s. S. 674, Anm. 3.

2) W. A. Chatschatrianz, Über Triphenylarsin, Triphenylmonomethylarsoniumjodid und seine pharmakologische Wirkung, Inang.-Diss. Basel (1910).

3) Eisenberg, s. bei Chatschatrianz, l. c. s. Anm. 2.

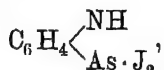
4) N. Mc. Cleland und R. A. Peters, Chemical constitution and physiological action. The toxicity of some organic metal derivatives and some other organic substances, Journ. of Physiol. 53, Proceed. of the Physiol. Soc. XV (1919).

Methylchlorarsin um das Zehnfache. Auch hier wächst die Giftigkeit mit der Zahl der eingetretenen Radikale. Diphenylchlorarsin,  $(C_6H_5)_2As \cdot Cl$ , ist wirksamer als die Monophenylverbindung.

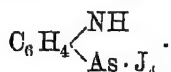
Dem Diphenylchlorarsin kommt an Giftigkeit das Diphenylbromarsin und Diphenylfluorarsin ziemlich gleich, während Diphenyljodarsin hinter ihnen etwas zurücksteht.

Di-o-toluyldichlorarsin und Di-p-toluyldichlorarsin,  $(CH_3 \cdot C_6H_4)_2As \cdot Cl$ , sind bedeutend weniger giftig als die Diphenylverbindung.

p-Aminophenylarsiniodid,



hat ebenfalls starke Giftwirkung.<sup>1</sup> Desgleichen das Tetraiodid,



Das ein Hydroxyl enthaltende Triphenylarsinoxychlorid,  $(C_6H_5)_3As \begin{array}{l} OH \\ \diagdown \\ Cl \end{array}$ , ist relativ wenig giftig. 0,5 g auf das Körperkilo machen beim Hund nur vorübergehende zerebrale Erscheinungen.<sup>2</sup>

Weit giftiger als die Arsinhalogenide sind die Arsincyane.

Dimethylarsincyanid (Kakodylcyanid),  $(CH_3)_2As \cdot CN$ , ist sehr giftig.<sup>3</sup> Es ist ca. dreimal giftiger als Kakodylsin. Es tötet Paramäcien in der gleichen Zeit in dreimal geringerer Konzentration.

Diphenylcyanarsin  $(C_6H_5)_2As \cdot CN$ , ist giftiger als die Dimethylverbindung.

Den Arsincyanden ähnlich verhalten sich die Arsinrhodanide. Geprüft wurde das Kakodylrhodanid  $(CH_3)_2As \cdot S \cdot CN$ .

Diese Produkte eignen sich nicht für die Therapie. Sie haben alle eine örtliche Reizwirkung auf Schleimhäute. Eine Reihe von ihnen wurden im Krieg als Kampfgase verwendet, so Methyl- und Äthylchlorarsin, Dimethyl- und Diäthylchlorarsin, Kakodylcyanid, Kakodylrhodanid, Diphenylchlorarsin und Diphenylcyanarsin.<sup>4</sup>

Über die Arsoniumbasen ist im Zusammenhang mit den Ammoniumbasen berichtet worden (s. S. 396). Sie bewirken, wie alle quaternären Basen, Lähmung der peripheren Endigungen der motorischen Nerven.

Unter den aliphatischen Arsinsäuren ist Methylarsinsäure,  $CH_3 \cdot As \cdot O(OH)_2$ , eine primäre Arsinsäure, die relativ ungiftigste. Ihre

1) A. Patta und P. Caccio, Arch. di Farm. speriment. 12, 546 (1912) (cit.).

2) R. Kobert, Therap. d. Gegenw. (1903) Febr.

3) Bunsen, Liebigs Annal. 37, 23 (1841).

4) F. Flury, Lokal reizende Arsenverbindungen, Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. 13, 523 (1921).

Wirkungen sind die der arsenigen Säure, in welche sie im Organismus übergehen dürfte. Ihr Dinatriumsalz wird in der Therapie unter dem Namen Arrhenal zu Subkutaninjektionen als Mittel zur Hebung des Stoffwechsels verwendet. Zur Bekämpfung von parasitären Krankheiten, zu welchen sie empfohlen worden ist,<sup>1</sup> eignet sie sich nicht. Auf künstliche Trypanosomeninfektionen bei Tieren ist sie ohne Einfluß.<sup>2</sup> Auch auf die Malaria Parasiten ist sie wirkungslos.

Die Methylarsinsäure ist mit einer Reihe von Alkaloiden (Chinin, Strychnin, Cinchonin usw.) salzartig verbunden<sup>3</sup> und die so gewonnenen Methylarsinate (Arrhenalate) als Stimulierungsmittel für den Stoffwechsel in den Arzneischatz eingeführt worden.

Durch Einführung einer weiteren Methylgruppe wird die Dynamik der Methylarsinsäure erhöht. Dimethylarsinsäure (Kakodylsäure),  $(\text{CH}_3)_2 \cdot \text{AsO} \cdot \text{OH}$ , eine sekundäre Arsinsäure, übertrifft an Wirksamkeit die Monomethylverbindung. Ihre Wirkungen sind die der arsenigen Säure, in welche sie im Organismus zu einem allerdings nur sehr geringen Teil (2—3%) übergeht.<sup>4</sup> Es handelt sich somit um eine abgeschwächte Arsenikwirkung. Bei längerem Gebrauch in entsprechenden Dosen ruft sie das gleiche Vergiftungsbild wie arsenige Säure hervor,<sup>5</sup> namentlich löst sie die für dieses charakteristischen Magendarmerscheinungen aus. Kaninchen gehen zugrunde, wenn sie im Verlauf von drei Wochen insgesamt 0,5 g davon erhalten.

Kakodylsäure ist als Natriumsalz eine Zeitlang therapeutisch verwendet worden.<sup>6</sup> Sie wurde an Stelle des Arsens zur Hebung des Stoffwechsels bei Schwächezuständen, Anämien, Chlorose, ebenso bei Hautkrankheiten usw. verwendet, doch ist ihr Gebrauch nicht rentabel, weil, wie wir gesehen haben, nur ein ganz kleiner Bruchteil des Arsens zur Wirkung gelangt, während der weitaus größte Teil den Organismus

1) Gauthier, Presse méd. (1902) 791 u. 824.

2) B. Moore, M. Nierenstein und J. L. Todd, Ann. of trop. Med. 2, 269 (1908).

3) D. Vitali, Boll. chim. e farm. 44, 229 (1905).

4) A. Heffter, Das Verhalten der Kakodylsäure im Organismus, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 46, 230 (1901). — Bloemendal, Arch. d. Pharm. 246, 599 (1908).

5) H. Schulz, l. c. S. 674, Anm. 2.

6) Danlos, Annales de Dermatol. et de Syphilogr. (1897). — Gautier, Bull. de l'Acad. de Méd. (1899) 30. Mai, 6. Juni, 31. Okt. und 24. Nov. — Derselbe, Acad. des Sciences 129, 4. Dez. (1899) und 130, 5. Febr. (1900). — Charasse, La médication arsenicale par le cacodylate de soude, Thèse, Lyon (1900). — Jalaguier, Le cacodylate de soude dans la tuberculose pulmonaire et quelques autres affections, Thèse, Paris (1901) usw. — Monnamy, Contribution clinique au traitement de la tuberculose par le cacodylate de soude, Thèse, Paris (1901). — Réteossian, L'acide cacodylique dans la tuberculose pulmonaire, Thèse, Paris (1901). — Paulet, L'acide cacodylique dans les maladies mentales, Thèse, Paris (1901). — Eyssérie, Traitement de la tuberculose pulmonaire par le cacodylate de strychnine à hautes doses, Thèse, Paris (1902).

unverändert verläßt. Außerdem macht sich häufig in der Atmungsluft der üble Geruch des im Organismus durch Reduktion aus Kakodylsäure entstehenden Kakodyls geltend.

Gegenüber Trypanosomeninfektionen und Malariaparasiten ist sie wirkungslos.<sup>1</sup>

Dosis: 0,025 — 0,05 g täglich.

Die durch Einführung einer Phenylgruppe in die Arsensäure erhaltene Phenylarsinsäure,  $C_6H_5 \cdot AsO(OH)_2$ , übertrifft dynamisch die Methylarsinsäure. Sie tötet Kaninchen in einer Dosis von 0,1 g auf das Körperkilo subkutan verabreicht innerhalb weniger Stunden unter Krämpfen.<sup>2</sup> Bei der Sektion findet man Blutungen in der Magenschleimhaut und dem Endokard und Trübung des Epithels der Harnkanälchen. Bei oft wiederholter subkutaner Zufuhr kleiner Gaben bewirkt sie beim Hund schwere Nierenhämorrhagien und bei der Katze hochgradige spastisch-ataktische Störungen.

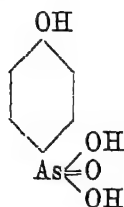
Für die Therapie eignet sie sich nicht.

Ähnlich wirkt p-Toluyarsinsäure,  $C_6H_4 \begin{matrix} \diagup CH_3 \\ \diagdown AsO(OH)_2 \end{matrix}$  (1) (4)

Durch den Eintritt eines weiteren Phenyls in die Phenylarsinsäure wird ihre Wirksamkeit erhöht. Diphenylarsinsäure (Phenylkakodylsäure),  $(C_6H_5)_2 \cdot AsO \cdot OH$ , ist dynamisch der Dimethylarsinsäure überlegen.<sup>2</sup>

Die Giftigkeit der Phenylarsinsäure für die höheren Wirbeltiere und den Menschen läßt sich abschwächen durch Einführung einer Hydroxylgruppe in Parastellung.

p-Oxyphenylarsinsäure



ist weniger giftig als die nicht hydroxylierte Verbindung, doch immer noch zu giftig, um in der Therapie Verwendung zu finden. Bei Mäuse-spirillosen hat sie eine günstige Wirkung. Die geringste tödliche Dosis beträgt für die Maus 0,007 g pro 10 g Körpergewicht.

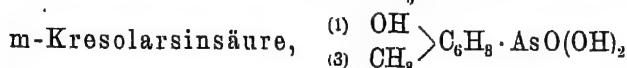
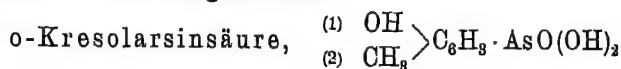
Wie alle Arsinsäuren ist sie in vitro wirkungslos auf Trypanosomen. Die Parasiten leben in einer ein- bis zweiprozentigen Lösung

1) Moore, Nierenstein und Todd, l. c. s. S. 677, Anm. 2.

2) Plimmer und Thompson, Proc. Roy. Soc. 79, 95 (1907). — H. Schulz, l. c. s. S. 674, Anm. 2.

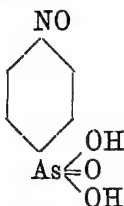
von p-oxyphenylarsinsäurem Natrium ungestört weiter. Erst in einer fünfprozentigen Lösung werden sie nach 15 Minuten unbeweglich.<sup>1</sup>

Durch den Eintritt einer Methylgruppe in den Ring wird die Wirksamkeit bedeutend abgeschwächt.



haben fast gar keine trypanociden Eigenschaften.<sup>2</sup>

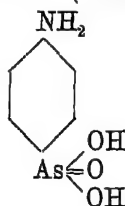
p-Nitrosophenylarsinsäure



ist pharmakodynamisch nicht näher untersucht. Es wird nur berichtet, daß sie keinen Heilwert besitze.<sup>3</sup>

Stärker als durch ein Hydroxyl läßt sich die Giftigkeit der Phenylarsinsäure gegenüber den höheren Wirbeltieren und dem Menschen durch Einführung einer Aminogruppe in Parastellung abschwächen. Dabei wird die parasitocide Kraft nicht merklich vermindert.

p-Aminophenylarsinsäure (Arsanilsäure)



ist nach Versuchen an Kaninchen auf den Arsengehalt bezogen vierzig- bis fünfzigmal weniger giftig als Arsenik,<sup>4</sup> wirkt aber im Organismus des Menschen und der Tiere sehr energisch auf Trypanosomen und die Syphilisspirochäte. Ihr Natriumsalz ist unter der Marke Atoxyl<sup>5</sup> zur Behandlung von Trypanosomeninfektionen beim Menschen und den Tieren,<sup>6</sup>

1) O. Neven, l. c. s. S. 672, Anm. 2.

2) Breinl und Nierenstein, Ann. trop. med. 3, 395 (1909).

3) P. Karrer, Zur Kenntnis aromatischer Arsenverbindungen. I. Über p-Nitrosophenylarsinsäure, Ber. d. deut. chem. Ges. 45, 2065 (1912).

4) F. Blumenthal, Mediz. Woche (1902) 163.

5) Atoxyl wurde anfänglich als Metaarsensäureanilid aufgefaßt. Seine richtige Konstitution wurde durch Ehrlich und Bertheim [Über p-Aminophenylarsinsäure, Ber. d. deut. chem. Ges. 40, 3292 (1907)] ermittelt.

6) H. W. Thomas, The experimental treatment of trypanosomiasis in animals, Proc. Roy. Soc. Ser. B, 76, 513 (1905). — Derselbe, Some experiments in the treat-

sowie der Lues,<sup>1</sup> wie auch für andere Indikationen der Arsenikkur<sup>2</sup> in die Therapie eingeführt worden und hat eine Zeitlang eine ausgedehnte Verwendung gefunden. Doch ist es gegenüber dem Wirtsorganismus nicht, wie ihm ursprünglich nachgerühmt wurde und wie es in seinem Namen zum Ausdruck kommt, „atoxisch“, sondern sogar so giftig, daß sein Gebrauch wieder aufgegeben wurde.

Atoxyl tötet Trypanosomen nur im lebenden Organismus, in vitro ist es ohne Einfluß. Die Parasiten leben ungestört in einer ein- bis zweiprozentigen Lösung weiter, ja selbst fünfprozentige Lösungen haben kaum einen Einfluß auf sie, während die Einführung von nur 0,5 g des Produktes ihr Verschwinden in 5 bis 6 Stunden aus dem Blute des Menschen bewirkt, was dort einer Konzentration von rund 1:12000 entspricht.<sup>3</sup> Es wirkt also nicht direkt, sondern durch Vermittelung eines im Organismus entstehenden Umwandlungsproduktes, vermutlich eines Reduktionsproduktes.

Die Giftwirkungen des Atoxyls sind in mancher Hinsicht interessant und da sie wegen der ihm vorübergehend zuteil gewordenen vielfachen Verwendung ausführlich untersucht wurden, soll etwas näher auf sie eingegangen werden. Sie weichen bei den verschiedenen Warmblütergattungen (Hund, Katze, Kaninchen, Ratte) etwas voneinander ab.<sup>4</sup> Beim

---

ment of Trypanosomiasis, Brit. med. Journ. (1905) I, 1140. — H. W. Thomas und A. Breinl, Trypanosomiasis, Trypanosomiasis and Sleeping Sickness, Mem. XVI. Liverpool School of Trop. Med. (1905). — J. L. Todd, The treatment of human Trypanosomiasis by Atoxyl, Brit. med. Journ. (1906) 1037. — A. Kopke, Trypanosomiasis humaine, Rapport, XV. Congrès internat. de Méd. Lisbonne (1906). — Broden und Rodhain, Arch. f. Schiffs- u. Tropenhygiene 10, 693 (1906) u. 11 (1907). — R. Koch, Bericht über die Tätigkeit der deutschen Expedition zur Erforschung der Schlafkrankheit, Deut. med. Wochenschr. (1907) 49. — Derselbe, Deut. med. Wochenschr. (1906) Nr. 51, Sonderbeiträge. — F. Mesnil, M. Nicolle und P. Aubert, Recherches sur le traitement des Infections expérimentales à Trypanosoma gambiense, Ann. de l'Inst. Pasteur 21, 1 (1907). — A. Breinl u. J. L. Todd, Atoxyl in the treatment of Trypanosomiasis, Brit. med. Journ. (1907) I, 132. — P. Ehrlich, Chemotherapeutische Trypanosomen-Studien, Berl. klin. Wochenschr. (1907) 282. — Moore, Nierenstein und Todd, Biochem. Journ. 2, 324 (1907).

1) Uhlenhuth, Metschnikoff, Salmon. — Kionka, Therap. d. Gegenwart. (1902) Nr. 6.

2) W. Schild, Das Atoxyl . . . , ein neues Arsenpräparat und dessen dermatotherapeutische Verwendung, Berl. klin. Wochenschr. (1902) Nr. 13. — M. Henius, Beiträge zur Arsenbehandlung der Chlorose, Inaug.-Diss. Gießen (1902). — F. Mendel, Zur endovenösen Applikation der Medikamente, Therap. Monatsh. (1903) 177. — F. Biringer, Klinische Erfahrungen mit Atoxyl, ebenda (1903) 389.

3) P. Ehrlich, Über den jetzigen Stand der Chemotherapie, Ber. d. deut. chem. Ges. 42, 17 (1909).

4) F. Blumenthal und E. Jacoby, Toxikologische Untersuchungen mit Atoxyl, Med. Klinik (1907) 1365 — J. Igersheimer, Experimenteller Beitrag zur Wirkung des Atoxyls auf den tierischen Organismus, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., Suppl.-Bd. (1908),



Hund sind neben den Störungen seitens des Magen-Darmkanals (Nausea, Erbrechen, Durchfall, Ikterus), die allen Tiergattungen gemeinsam sind, hochgradige Blutungen in den Nieren zu finden, welche auf einer primären Schädigung der Blutkapillaren beruhen.<sup>1</sup> Bei der Katze wiegen nervöse Symptome vor: Ataxie, Zuckungen, Spasmen und spastische Paresen. Beim Kaninchen und der Ratte dominieren die nervösen Erscheinungen noch das Vergiftungsbild, sind aber weniger stürmisch. Man findet Zittern, Ataxie, Krämpfe und bei Ratten und Mäusen mitunter halbseitige Lähmungen und Reitbahn- und Drehbewegungen um die Längsachse (Tanzmäuse).

Bei der chronischen Vergiftung, wie sie durch lange Zeit fortgesetzte Zufuhr kleiner Gaben (0,005—0,01 g pro Kilo) zustande kommt, machen sich außer den genannten Symptomen noch Erscheinungen der Arsenikvergiftung geltend: Nahrungsverweigerung, Haarausfall, katarrhalische Schleimhautentzündungen, besonders der Konjunktiva, Apathie, Temperatursturz und periphere Lähmungen.

Beim Menschen äußert sich die chronische Atoxylvergiftung in allgemeinem Unbehagen, Kopfschmerz, Schlaflosigkeit, Schwindelanfällen, leichter Nephritis, Magen-Darmbeschwerden, Erbrechen und, als häufigster und schwerster Erscheinung, einer progressiven Sehnervenatrophie, die zur völligen Erblindung führt. Nicht selten beobachtet man nervöse Erscheinungen zentralen Ursprungs, wie Aufgeregtheit, Spasmen, Incontinetia urinae, epileptiforme Anfälle, tonische Krämpfe, Zuckungen, Verlust des Bewußtseins und auffallenden Wechsel der Pupillenweite.<sup>2</sup> Auch periphere Nervenlähmungen sind beobachtet worden. In schweren Fällen tritt der Tod ein.

Wir finden also auch beim Menschen neben den Erscheinungen, die der chronischen Arsenikvergiftung eigen sind, typische vom Nervensystem ausgehende Symptome. Diese vorwiegend auf die Zentralorgane gerichtete Tropie wird durch die zyklische Komponente des Atoxyls bedingt, sie besteht, wie wir gesehen haben, auch bei der nicht amidierten Phenylarsinsäure.

Es soll bemerkt werden, daß Atoxyl nicht als solches, sondern durch Vermittelung eines im Organismus entstehenden Umwandlungsproduktes, vermutlich eines Reduktionproduktes, giftig wirkt, da es in jenen Organismen die stärkste Giftigkeit entfaltet, in welchen es am

282. — J. Igersheimer und J. Itami, Zur Pathologie und pathologischen Anatomie der experimentellen Atoxylvergiftung, ebenda 61, 18 (1909).

1) s. S. 680, Anm. 4 und A. Sticker, Die Beeinflussung bösartiger Geschwülste durch Atoxyl und fremdartiges Eiweiß, Berl. klin. Wochenschr. (1908) 1391.

2) H. Schlecht, Über einen tödlich verlaufenden Fall von Atoxylvergiftung, Münch. med. Wochenschr. (1909) 972.

leichtesten angegriffen wird. Es bestehen in dieser Beziehung individuelle, wie auch Artunterschiede, die vermutlich auf Differenzen in der Reduktionskraft der Gewebe beruhen.<sup>1</sup> Es sei bemerkt, daß der bloße Kontakt mit zermalmtm Lebergewebe in vitro bei Körpertemperatur innerhalb zwei Stunden das Arsanilat, wenn auch nur schwach, trypanocid macht.<sup>2</sup>

Die Dosis minima letalis des Atoxyls ist für die Maus 0,003 — 0,005 g auf 10 g Körpergewicht, für das Kaninchen 0,2 — 0,3 g pro Kilo, für den Hund 0,5 g subkutan.<sup>3</sup> Für den Kaltblüter (Frosch) ist es weit weniger giftig. Bei Zufuhr von 0,1 g auf 15 g Körpergewicht bleibt *Rana esculenta* symptomlos. Werden Frösche im Brutofen erwärmt und ihnen danach die Substanz einverleibt, so nimmt die Giftigkeit gegenüber vorher bedeutend zu.<sup>4</sup> Die Reduktionswirkungen werden eben wie die anderen vitalen Prozesse in der Wärme gesteigert.

Ein Nachteil des Atoxyls ist, daß seine Lösungen beim Erhitzen auf 100° teilweise, beim Sterilisieren im Autoklaven bei 130° sogar hochgradig zersetzt werden.

Die beiden Isomeren der p-Aminophenylarsinsäure verhalten sich pharmakodynamisch abweichend voneinander und von der p-Aminophenylarsinsäure. Während letztere auf Trypanosomen in vivo prompt wirkt, hat m-Aminophenylarsinsäure nur eine vorübergehende Wirkung und o-Aminophenylarsinsäure ist inaktiv.<sup>5</sup>

Atoxyl ist mit Quecksilber und Silber verbunden und die so entstandenen Verbindungen auf ihre parasitocide Wirkung geprüft worden. Wir wollen auf diese metallhaltigen Präparate nicht eingehen, da das Metall hierbei als Ion wirkt, folglich die organische Bindung außer Betracht fällt.

Durch N-Methylierung der p-Aminophenylarsinsäure wird die Toxizität derselben erhöht, ohne daß die antiparasitäre Kraft entsprechend verstärkt wird. Ja es scheint, als ob sie geschwächt werde.

---

1) J. Igersheimer und A. Rothmann, Über das Verhalten des Atoxyls im Organismus, *Zeitschr. f. physiol. Chem.* **59**, 256 (1909).

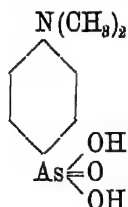
2) Levaditi und Yamanouchi, *Comp. rend. de la Soc. de Biol.* **65**, 22 (1908). — Levaditi, Brimont und Yamanouchi, ebenda **65**, 25 (1908). — O. Neven, *l. c.* s. S. 672, Anm. 2.

3) K. Muto, Über die Giftigkeit des Atoxyls, *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.* **62**, 494 (1910).

4) Y. Sanno, Über den Einfluß der Temperatur auf die Giftempfindlichkeit des Frosches, *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.* **65**, 325 (1911).

5) Breinl und Nierenstein, *Biochemical and therapeutical Studies on Trypanosomiasis*, *Ann. Trop. Med. and Parasit.* **3**, 395 (1909).

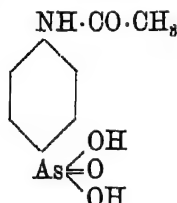
## Dimethylaminophenylarsinsäure



ist gegenüber den höheren Tieren giftiger als die nicht methylierte Verbindung.<sup>1</sup> Die tödliche Dosis für die Maus beträgt 0,0001 g pro 10 g Körpergewicht.<sup>2</sup> Für das Kaninchen scheint sie nicht giftiger zu sein.<sup>3</sup> Doch fehlt es noch an systematischen Untersuchungen. Auf Trypanosomen wirkt sie in vivo weniger stark ein als Atoxyl.<sup>4</sup> In vitro ist sie unwirksam. In einprozentiger Lösung leben die Tiere noch nach 30 Minuten.<sup>2</sup>

Durch Acetylierung der p-Aminophenylarsinsäure läßt sich, in Übereinstimmung mit den sonstigen Erfahrungen über die N-Acetylierung, die Giftigkeit derselben gegenüber den höheren Organismen beträchtlich vermindern, ohne daß die antiparasitären Eigenschaften wesentlich geschwächt werden.

## Acetyl-p-aminophenylarsinsäure (Acetarsanilsäure)



ist bei Ratten, Mäusen, Hunden und Kaninchen erheblich ungiftiger als Atoxyl.<sup>5</sup> Sie kann in dreimal größeren Dosen als Atoxyl gegeben werden. Da ihre parasitocide Kraft dieselbe ist als wie die des Atoxyls, so gestaltet sich ihre Heilwirkung dreimal größer. Bei manchen Tierarten ist sie sogar zehnmal größer, da ihre Giftigkeit gegenüber ihnen zehnmal geringer ist.

Das Natriumsalz der Acetarsanilsäure ist unter der Marke Arsacetin zum therapeutischen Gebrauch als Antiluetikum und gegen Trypanosomen-

1) Siehe S. 682, Anm. 1.

2) O. Neven, l. c. s. S. 672, Anm. 2.

3) F. Blumenthal, Über Konstitution und Giftwirkung verschiedener Körper der Atoxylgruppe, Med Klinik (1908) 1687.

4) F. Leupold, bei A. Bertheim, Zur Kenntnis methylierter Diaminodioxyarsenobenzole, Ber. d. deutsch. chem. Ges. 45, 2130 (1912).

5) P. Ehrlich, l. c. s. S. 679, Anm. 6. — Derselbe, l. c. s. S. 680, Anm. 3. — F. Blumenthal u. E. Jacoby, Über Atoxyl, III. Mitteil., Biochem. Zeitschr. 16, 20 (1908).

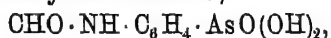
nfektionen empfohlen und eine Zeitlang verwendet worden,<sup>1</sup> doch hat es die gleichen unerwünschten Nebenwirkungen wie dieses und hat darum keinen dauernden Platz im Arzneischatz gefunden. Im Gegensatz zum Atoxyl ist Arsacetin in wässriger Lösung kochbeständig. Bei der Sektion vergifteter Kaninchen findet man in den meisten Organen starke Hämorrhagien, insbesondere eine hyperämische Niere.

Gleich Atoxyl wirkt es nicht direkt abtötend auf Trypanosomen und ist darum unwirksam *in vitro*.

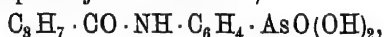
Es sei bemerkt, daß die relative Ungiftigkeit des Produktes nicht für alle höheren Tiere die gleiche ist. Meerschweinchen, Pferde und manche Hunde ertragen es nicht so gut,<sup>2</sup> Mäuse dagegen weit besser.<sup>3</sup> Das dürfte mit der ungleichen Leichtigkeit der Abspaltung der Acetylgruppe im Organismus zusammenhängen. Gleich dem Atoxyl macht es Mäuse in größeren Gaben zu Tanzmäusen.

Von anderen N-acidylierten Produkten, von welchen folgende dargestellt wurden:

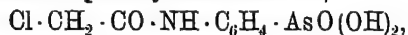
Formyl-p-aminophenylarsinsäure,



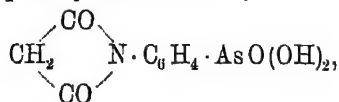
Butyryl-p-aminophenylarsinsäure,



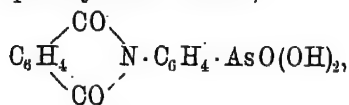
Chloracetyl-p-aminophenylarsinsäure,



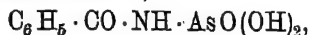
Malonyl-p-aminophenylarsinsäure,



Phthalyl-p-aminophenylarsinsäure,



Benzoyl-p-phenylarsinsäure,



hat sich mit Ausnahme des letzteren keines als therapeutisch wertvoll erwiesen. Mit der Verlängerung der Seitenkette nimmt die Giftigkeit außerordentlich zu, ohne daß die antiparasitäre Kraft gesteigert wird.<sup>4</sup>

1) A. Neisser, Über die Verwendung des Arsacetins (Ehrlich) bei der Syphilisbehandlung, Deut. med. Wochenschr. (1908) 1500.

2) B. Moore, M. Nierenstein und J. L. Todd, l. c. s. S. 677, Anm. 2. — R. Siefke, Untersuchungen über die Wirkung des Arsacetins bei Hunden, Inaug.-Diss. Tierärztl. Hochschule, Hannover (1912). — Breinl, Ann. Trop. Med. 2, 345 (1909). — P. Ehrlich, l. c. s. S. 679, Anm. 6.

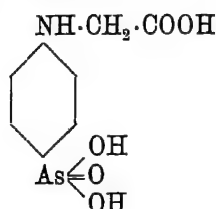
3) P. Ehrlich, s. S. 679, Anm. 6.

4) P. Ehrlich, l. c. s. S. 680, Anm. 3.

Einzig Benzoyl-p-aminophenylarsinsäure verhält sich wie die Acetylverbindung. Sie ist als Hektin patentiert und als Antisyphilitikum in die Therapie eingeführt worden,<sup>1</sup> hat sich aber nicht behaupten können.

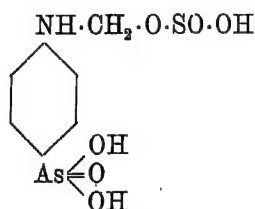
Durch die Einführung eines freien Säurerestes in die Aminogruppe der p-Aminophenylarsinsäure wird die Wirksamkeit derselben abgeschwächt, wie ja die Gegenwart freier Säuregruppen allgemein dynamisch schwächend wirkt.

Glycin-p-phenylarsinsäure



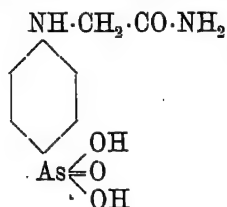
ist weit weniger giftig und therapeutisch weniger wirksam als Atoxyl; auch weniger giftig als Arsacetin. Die geringste tödliche Dosis beträgt für die Maus 0,025 g pro 10 g Körpergewicht.

Das gleiche gilt für die N-Methylsulfosäure-p-aminophenylarsinsäure<sup>2</sup>



Wird die freie Säuregruppe geschlossen, so nimmt die Wirkungskraft, wie das allgemein bei Säurederivaten der Fall ist, wieder zu und erreicht ungefähr die des Arsacetins.

Die amidierte Phenylglycin-p-arsinsäure, resp. ihr Natriumsalz, das phenylglycinamid-p-arsinsäure Natrium



hat in relativ niederen Dosen heilenden Einfluß bei experimenteller Trypanosomiasis. Die Recurrens- und Spirochätenerkrankungen des Kanin-

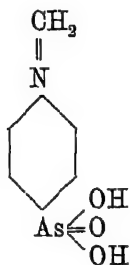
1) Bull. gén. de Thérap. (1909) Nr. 15. — Revue médico. (1910).

2) J. Abelin, Über die N-Methylsulfosäure der p-Aminophenylarsinsäure, Biochem. Zeitschr. 78, 191 (1916).

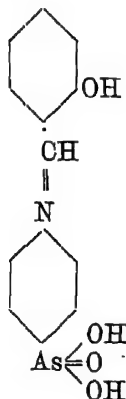
chens erfahren dagegen nur eine Besserung, keine Heilung. Die Keime werden nicht abgetötet.<sup>1</sup>

Von in der Aminogruppe substituierten Aminophenylarsinsäuren seien noch folgende angeführt:

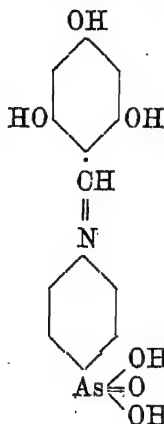
das Kondensationsprodukt mit Formaldehyd (Methylen-p-aminophenylarsinsäure)<sup>2</sup>



das Kondensationsprodukt mit Salicylaldehyd (o-Oxybenzyliden-p-aminophenylarsinsäure)<sup>2</sup>



das Kondensationsprodukt mit Phloroglyzinaldehyd (2-, 4-, 6-Trioxymethyliden-p-aminophenylarsinsäure)<sup>3</sup>



1) W. Jacobs und M. Heidelberger, Chemotherapy of trypanosome and spirochaete infections, Journ. of exp. Med. 30, Nr. 5 (1920).

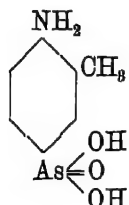
2) Breinl und Nierenstein, l. c. s. S. 682, Anm. 5.

3) Ehrlich, l. c. s. S. 680, Anm. 3.

Sie haben keine namhaften trypanociden Eigenschaften.

Die Einführung eines Alkyls in den Ring der p-Aminophenylarsinsäure setzt ihre therapeutische Kraft herab, wie Benzolderivate allgemein durch Kernalkylierung dynamisch geschwächt werden.

4-Amino-3-methylphenylarsinsäure (p-Aminotoluylsäure)

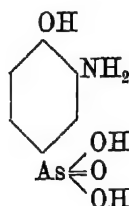


steht in seiner trypanociden Kraft hinter dem Atoxyl zurück.<sup>1</sup>

Die Acetylverbindung, die 4-Acetylamino-3-methylphenylarsinsäure (p-Acetylamino-m-toluyarsinsäure) resp. deren Natriumsalz wirken nicht auf alle Trypanosomengattungen ein. Das Trypanosoma brucei (Nagana) läßt sie unbeeinflußt.<sup>2</sup>

Die Einführung einer Hydroxylgruppe in den Kern der Aminophenylarsinsäure verändert die Wirksamkeit nicht.

3-Amino-4-oxypheylarsinsäure



in der die Aminogruppe im Gegensatz zum Atoxyl in Metastellung zum Arsenrest steht, verhält sich ziemlich gleich wie die p-Aminophenylarsinsäure. Sie hat sich als heilsam erwiesen<sup>3</sup> gegenüber den Recurrens- und Trypanosomeninfektionen der Maus,<sup>4</sup> der Kaninchensyphilis, der Hühnerspirillosen,<sup>5</sup> der experimentellen Trypanosomiasis des

1) Leupold, bei Bertheim, l. c. s. S. 683, Anm. 4.

2) Breinl und Nierenstein, l. c. s. S. 682, Anm. 5.

3) E. Fourneau, Sur l'emploi de l'acide oxyaminophénylarsinique et des acides arylarsiniques en général dans le traitement des Spirilloses et des Trypanosomiasés (Note préliminaire), Ann. de l'Inst. Pasteur **35**, 371 (1921).

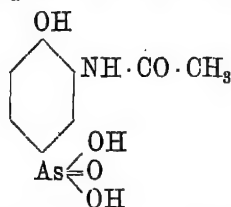
4) A. Navarro-Martin, Sur l'emploi de l'aminophénolarsinate de soude dans le traitement des Trypanosomiasés, Ann. de l'Inst. Pasteur **36**, 38 (1922).

5) C. Levaditi und A. Navarro-Martin, Action thérapeutique de l'acide oxyaminophénylarsinique dans la spirillose des poules et la syphilis expérimentale du lapin, Ann. de l'Inst. Pasteur **36**, 46 (1921).

Meerschweinchens<sup>1</sup> und der Syphilis des Menschen.<sup>2</sup> Doch hat sie den Nachteil, daß sie sich an der Luft leicht oxydiert und dadurch toxischer wird.

Wird die Aminogruppe acetyliert, so nimmt die Wirksamkeit etwas ab.

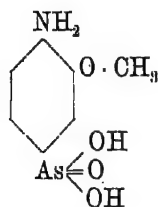
4-Oxy-3-acetylaminophenylarsinsäure



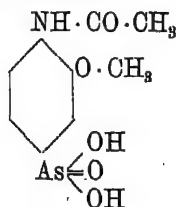
ist etwas weniger wirksam als das nicht acetylierte Produkt.<sup>3</sup> Bemerkenswerterweise hat die Substanz auch bei peroraler Applikation kurative Wirkung.<sup>4</sup> Sie wurde unter der Marke Stovarsol in den Handel gebracht.

Wird das Hydroxyl verdeckt unter Bildung z. B. einer Methoxylgruppe, so nimmt die Wirksamkeit ab.

o-Anisidinarsinsäure



sowie o-Acetylanisidinarsinsäure



stehen hinter der Arsanilsäure zurück.

1) A. Navarro-Martin und G. J. Stéfanopoulo, Action de l'aminophénol-arsinate de soude (189) sur les trypanosomiasis expérimentales du cobaye, Ann. de l'Inst. Pasteur 36, 619 (1912).

2) L. Fournier, L. Guénot et A. Schwartz, Premiers résultats du traitement de la syphilis par l'acide oxyaminophénylarsinique (Sel de soude) ou 189, Ann. de l'Inst. Pasteur 36, 53 (1922).

3) Siehe S. 687, Anm. 5.

4) C. Levaditi, A. Navarro-Martin, L. Fournier, L. Guénot u. A. Schwartz, Recherches sur l'action curative et préventive de l'acide acétyloxyaminophénylarsinique (190 ou Stovarsol) administré par voie digestive dans la syphilis, Ann. de l'Inst. Pasteur 36, 729 (1922).

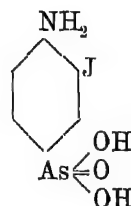
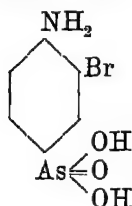
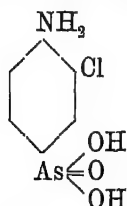


Der Eintritt von Halogenatomen in den Ring der p-Aminophenylarsinsäure verstärkt bedeutend deren Giftigkeit, mindestens um das dreifache. Das dürfte in erster Linie damit zusammenhängen, daß infolge der Gegenwart des Halogens die Festigkeit, mit der der Arsensäurerest am Benzolkern haftet, eine namhafte Abnahme erleidet.<sup>1</sup>

3-Chlor-4-aminophenylarsinsäure,

3-Brom-4-aminophenylarsinsäure,

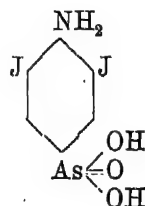
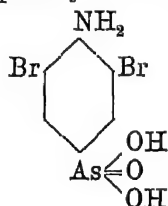
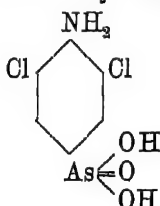
3-Jod-4-aminophenylarsinsäure



sowie 3-5-Dichlor-4-aminophenylarsinsäure,

3-5-Dibrom-4-aminophenylarsinsäure,

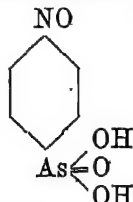
3-5-Dijod-4-aminophenylarsinsäure



sind viel giftiger als p-Aminophenylarsinsäure.<sup>2</sup>

Für Dibromaminophenylarsinsäure und Jodaminophenylarsinsäure ist nachgewiesen, daß sie sich viel leichter in der Leber ablagern als die halogenfreie Verbindung, ebenso, daß sie langsamer aus dem Organismus ausgeschieden werden.<sup>3</sup> Inwiefern diese Erscheinungen mit der größeren Giftigkeit zusammenhängen, bleibt noch aufzuklären.

Von p-Nitrosophenylarsinsäure



ist nur angegeben, daß sie ohne Heilwert sei.<sup>4</sup>

1) A. Bertheim, Über halogenierte p-Amino-phenylarsinsäuren, Ber. d. deut. chem. Ges. 43, 529 (1910).

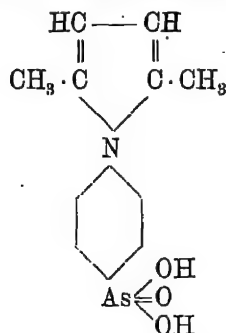
2) Vgl. auch F. Blumenthal, Atoxyl, IV. Mitteil., Biochem. Zeitschr. 23, 91 (1910).

3) F. Blumenthal und E. Navassart, Über Atoxyl, V. Mitteil., Biochem. Zeitschrift 32, 380 (1911).

4) P. Karrer, Zur Kenntnis aromatischer Arsenverbindungen. I. Über p-Nitrosophenylarsinsäuren. Ber. d. deut. chem. Ges. 45, 2065 (1912).

Gehört der in Parastellung befindliche Stickstoff der Arsanilsäure einem Ringsystem an, so kann die Giftigkeit für höhere Tiere sehr beträchtlich sein, ohne daß aber entsprechende parasitocide Kraft besteht.

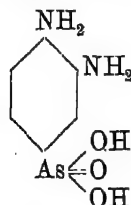
$\alpha$ - $\alpha'$ -Dimethyl-p-pyrrol-phenylarsinsäure



tötet eine weiße Maus bei 0,0001 g pro 10 g Gewicht (gegenüber 0,003 bis 0,005 g für Atoxyl). Dazu kommt, daß sie bei den Versuchstieren (Maus, Ratte, Meerschweinchen) einen tödlich verlaufenden Ikterus verursacht.<sup>1</sup> Auf Trypanosomen ist ihre Wirkung in vitro sehr gering. Selbst eine einprozentige Lösung vermag die Parasiten in einer Stunde nicht abzutöten.<sup>2</sup>

Wir haben gesehen, daß durch den Eintritt einer Aminogruppe in die Phenylarsinsäure die Toxicität der letzteren herabgesetzt wird. Durch die Einführung einer zweiten Aminogruppe wird sie noch weiter abgeschwächt.

3-4-Diaminophenylarsinsäure



ist bei Mäusen ca. 25mal weniger giftig als Atoxyl, doch ist ihre trypanocide Kraft auch entsprechend geschwächt. In den wirksamen Dosen löst sie bereits Nervenerscheinungen aus.<sup>3</sup>

Kehren wir zur Phenylarsinsäure zurück und untersuchen wir den Einfluß weiterer Substitutionen, so ist zu bemerken, daß entsprechend

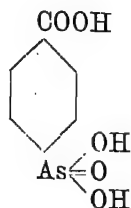
1) P. Karrer, Zur Kenntnis aromatischer Arsenverbindungen. VI. Über einige Umsetzungen der 3-5-Dichlor-4-diazo-phenylarsinsäure. Ber. d. deut. chem. Ges. 47, 1779 (1914).

2) O. Neven, l. c. S. 672, Anm. 2.

3) Leupold, bei A. Bertheim, Nitro- und Amino-arsanilsäure, Ber. d. deut. chem. Ges. 44, 3092 (1911).

den sonstigen Erfahrungen über den Eintritt freier Säuregruppen, die Einführung eines freien Karboxyls die Wirksamkeit der Phenylarsinsäure bedeutend abschwächt.

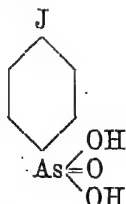
p-Benzarsinsäure



hat nur geringe Wirksamkeit.<sup>1</sup>

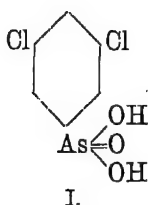
Ebenso hat der Eintritt von Halogenen eine Herabsetzung der Giftigkeit zur Folge. Doch kommt es auf die Stellung der Halogenatome an.

4-Jodphenylarsinsäure

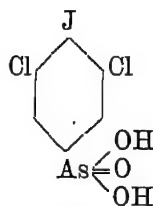


ist nicht wesentlich giftiger als Phenylarsinsäure, freilich wären noch systematische Untersuchungen am Platze. Auf 0,1 g des Natriumsalzes intravenös verabfolgt gehen Kaninchen in 24 Stunden an Nephritis zugrunde. Hunde sind erheblich empfindlicher (wie sie auch gegen Atoxyl empfindlicher sind). Auf 0,1 g pro Kilo subkutan gehen sie nach einigen Tagen ein.<sup>2</sup>

3-5-Dichlorphenylarsinsäure (I) steht hinter der 4-Jodphenylarsinsäure zurück, ebenso hinter der 3-5-Dichlor-4-jodphenylarsinsäure (II)<sup>3</sup>



I.



II.

1) H. Schröter, Über die Giftwirkung der Benzarsinsäure, Inaug.-Diss. Erlangen (1881).

2) F. Blumenthal und F. Herschmann, Chemische Untersuchungen über die p-Jodphenylarsinsäure, Biochem. Zeitschr. 12, 248 (1908). — F. Blumenthal, l. c. s. S. 683, Anm. 3. — Derselbe, Über Atoxyl und seine Derivate, Deut. med. Wochenschrift (1910) 2275.

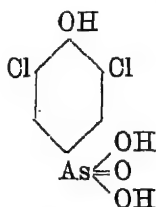
3) Leupold, bei P. Karrer, l. c. s. S. 690, Anm. 1.

Es scheint somit die Besetzung beider Metastellungen zum Arsenrest die Wirksamkeit herabzusetzen.

Die drei letztgenannten Substanzen verursachen bei Mäusen Gelbsucht, namentlich letztere beiden haben diese Eigenschaft in so hohem Maße, daß die Tiere noch nach zwei Monaten intensiv gelbe Ohren haben.

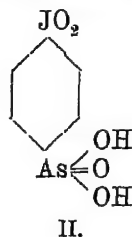
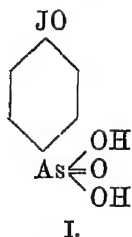
Durch den Eintritt eines Hydroxyls wird die Wirksamkeit bedeutend erhöht.

### 3-5-Dichlor-4-oxyphenylarsinsäure



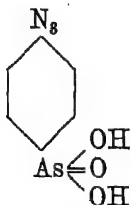
ist sehr wirksam bei mit Trypanosomen infizierten Mäusen, es führt zu dauernder Sterilisierung der Tiere. Doch hat es eine sehr starke Einwirkung auf das Nervensystem. Die damit behandelten Mäuse bekommen Zittern am Kopf und Nacken, das noch wochenlang nach der Behandlung anhält, und werden schließlich zu Tanzmäusen.<sup>1</sup>

Auch 4-Jodoso- (I) und 4-Jodophenylarsinsäure (II)



machen bei Mäusen Gelbsucht.<sup>2</sup>

Eine weitere Gruppe von Phenylarsinsäuren, die Diazimidphenylarsinsäuren

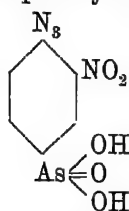


haben stark toxische Eigenschaften.

1) Ehrlich und Hata, Die experimentelle Chemotherapie der Spirillosen, 19.

2) Leupold, bei P. Karrer, Zur Kenntnis aromatischer Arsenverbindungen. V. Ber. d. deut. chem. Ges. 47, 98 (1914).

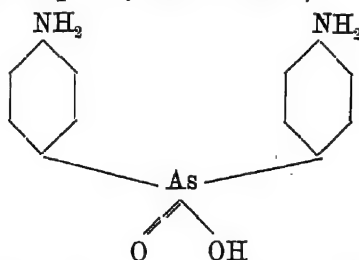
## Die 3-Nitro-4-diazimidphenylarsinsäure



ist erheblich weniger toxisch als das nicht nitrierte Produkt.<sup>1</sup> Die Tatsache, daß ein Nitrokörper weniger toxisch ist als die entsprechende nitrofreie Verbindung, ist auffallend, da sonst die Nitrogruppe die Toxizität ganz allgemein beträchtlich erhöht. Vielleicht hängt das mit veränderten Resorptionsbedingungen zusammen.

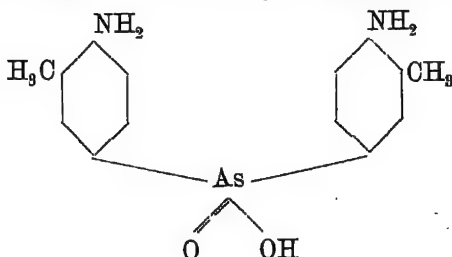
Die Anthrachinonarsinsäuren,  $(C_{14}H_7O_2)AsO(OH)_2$ , zeigen eine sehr hohe Giftigkeit, die darauf zurückzuführen ist, daß sie im Organismus die Arsensäurekomponente leicht abspalten.  $\beta$ -Anthrachinonarsinsäure, deren Arsensäurerest schwerer abspaltbar ist als derjenige der  $\alpha$ -Säure, ist viel weniger giftig als die  $\alpha$ -Säure.<sup>2</sup>

Im Gegensatz zu den bisher besprochenen primären Arsinsäuren hat die zwei Anilinreste enthaltende, eine sekundäre Arsinsäure darstellende p-p'-Diaminodiphenylarsinsäure (Aminophenylkakydylsäure, Bis-p-aminophenylarsinsäure)



weder in vivo noch in vitro trypanocide Eigenschaften.

Das gleiche gilt für ihr Acetylprodukt, sowie für die entsprechende Tolyilverbindung, die Bis-2-aminotolyl-5-arsinsäure

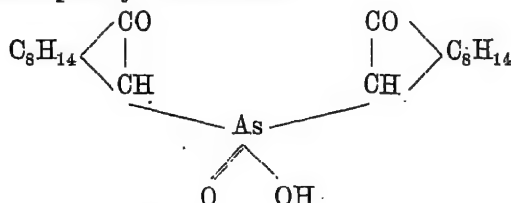


1) P. Karrer, Zur Kenntnis aromatischer Arsenverbindungen. III. Ber. d. deut. chem. Ges. **46**, 249 (1903).

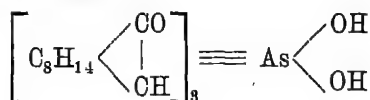
2) L. Benda, Journ. f. prakt. Chem. [2] **95**, 74 (1917).

und ihre Acetylverbindung. Auch in hohen Dosen sind sie unwirksam.<sup>1</sup>

Auch Dikamphorylarsinsäure



und Trikamphorylarsinsäure

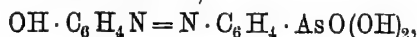


sind unwirksam.<sup>2</sup>

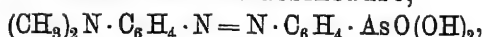
p-Oxybenzylidenarsinsäure,  $(\text{OH})\text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{CH} = \text{As} \begin{array}{l} \diagup \text{OH} \\ \diagdown \text{O} \\ \diagup \text{OH} \end{array}$ , und Tri-oxybenzylidenarsinsäure,  $(\text{OH})_3\text{C}_6\text{H}_2 \cdot \text{CH} = \text{As} \begin{array}{l} \diagup \text{OH} \\ \diagdown \text{O} \\ \diagup \text{OH} \end{array}$ , haben eine nur relativ geringe trypanocide Wirkung.<sup>3</sup> Bei mit Nagana ferox infizierten Ratten bewirken sie nur eine Besserung, keine Heilung.<sup>4</sup>

Unter den aus p-Aminophenylarsinsäure erhaltenen Diazoverbindungen sind folgende untersucht:

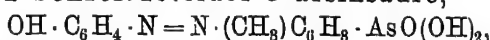
4-Hydroxyazol-4-arsinsäure,



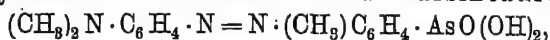
4-Dimethylaminoazobenzol-4-arsinsäure,



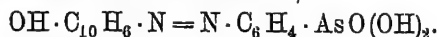
4-Hydroxy-2-benzolazotoluol-5-arsinsäure,



4-Dimethylamino-2-benzolazotoluol-5-arsinsäure,



$\beta$ -Naphtholazobenzol-4-arsinsäure,



Sie haben sich gegenüber Trypanosomen alle als wertlos erwiesen.<sup>5</sup>

1) Breinl und Nierenstein, l. c. s. S. 682, Anm. 5.

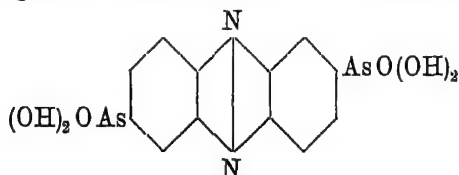
2) Jowett und Pyman, Reports of the Seventh International Congress of Applied Chemistry, Sect. N, Organic Chemistry, 335 (1909). — Plimmer, Proc. Roy. Soc. B, 83, 562 (1908).

3) G. H. Browning, Experimental Chemotherapy in Trypanosome infections, Brit. med. Journ. (1907) Nov. 16.

4) H. Wendelstadt, Über Versuche mit neuen Arsenverbindungen gegen Trypanosomen bei Ratten und dabei beobachteten Erblindungen, Berl. klin. Wochenschr. (1908) 2263.

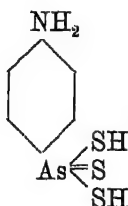
5) Barrowcliff, Pyman und Remfry, Journ. Chem. Soc. 93, 1893 (1908).

Das gleiche gilt für die Phenazin-2-7-bisarsinsäure,<sup>1</sup>



Arsinsäuren, in denen der Sauerstoff durch Schwefel ersetzt ist, zeigen eine höhere Giftigkeit für den Warmblüter als die sauerstoffhaltigen. Ebenso sind sie wirksamer gegen Trypanosomen.

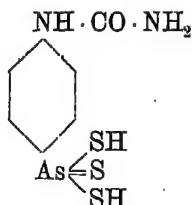
Trithioaminophenylarsinsäure (p-Aminophenylsulfarsinsäure),<sup>2</sup>



als Natriumsalz gereicht, tötet eine Maus bei 0,0001 g pro 10 g Körpergewicht, gegenüber 0,003 g der sauerstoffhaltigen Säure. In einprozentiger Lösung tötet sie Trypanosomen in 25 Minuten.

Wird die Aminogruppe gegen einen Harnstoffrest vertauscht, so nimmt die Giftigkeit ab.

Karbaminophenylsulfarsinsäure,<sup>2</sup>



ist weniger giftig als die Aminoverbindung. Sie tötet eine Maus erst bei 0,0003 g pro 10 g Körpergewicht. Auch auf Trypanosomen wirkt sie schwächer ein. Eine 2,5prozentige Lösung vermag die Parasiten nach 60 Minuten nicht abzutöten.<sup>3</sup>

Weit wirksamer als die Arsinsäuren gegenüber Protozoen, ohne dafür entsprechend toxischer für die höheren Wirbeltiere zu sein, sind ihre Reduktionsprodukte, die Arsenoxyde (Arsinoxyde),  $R \cdot AsO$ . In

1) Breinl und Nierenstein, l. c. s. S. 682, Anm. 5.

2) Neven, l. c. s. S. 672, Anm. 2.

3) Über weitere Arsinsäuren, welche dargestellt wurden, von denen aber kein Bericht über die physiologische Wirksamkeit vorliegt, vgl. M. Nierenstein, Organische Arsenverbindungen und ihre chemotherapeutische Bedeutung, in W. Herz' Sammlung chemischer und chemisch-technischer Vorträge, 19 (1912), Sonderausgabe.

diesen Verbindungen ist das Arsen in dreiwertigem, ungesättigtem Zustande, womit Ehrlich ihre größere Wirksamkeit in Zusammenhang bringt.

Unter den aliphatischen Arsenoxyden hat Methylarsenoxyd,  $\text{CH}_3 \cdot \text{As} \cdot \text{O}$ , sehr starke örtliche Reizwirkung auf die Schleimhäute.<sup>1</sup>

Das gleiche gilt für Äthylarsenoxyd,  $\text{C}_2\text{H}_5 \cdot \text{As} \cdot \text{O}$ . Es tötet Paramäcien in einer Verdünnung von M/218 in drei Minuten, d. h. in dreimal geringerer Konzentration als Äthylchlorarsin.

Methyl- und Äthylarsenoxyd sind im Krieg als Kampfgase verwendet worden.

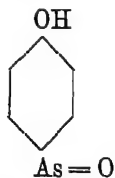
Dimethylarsenoxyd (Kakodyloxyd),  $(\text{CH}_3)_2\text{As} \cdot \text{O} \cdot \text{As}(\text{CH}_3)_2$ , hat einen unerträglichen, knoblauchartig, sehr stark reizenden und Übelkeit hervorrufenden Geruch. Es bringt als solches keine Wirkung hervor, wohl aber zersetzt es sich im Organismus unter Bildung von Arsenik und wirkt dann diesem gleich. Es tötet Paramäcien in einer Verdünnung von M/1180 in drei Minuten.

Die aromatischen Arsenoxyde sind weit giftiger als die aliphatischen und haben ein sehr starkes antiparasitäres Vermögen.

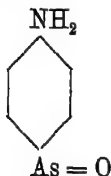
Phenylarsenoxyd,  $\text{C}_6\text{H}_5 \cdot \text{AsO}$ , tötet Paramäcien in einer Konzentration von M/2750 in drei Minuten und Diphenylarsenoxyd (Phenylkakodyloxyd),  $(\text{C}_6\text{H}_5)_2\text{As} \cdot \text{O} \cdot \text{As}(\text{C}_6\text{H}_5)_2$ , in einer solchen von M/55000.<sup>2</sup>

Durch den Eintritt eines Hydroxyls oder einer Aminogruppe wird die Giftigkeit für die höheren Wirbeltiere wie auch das antiparasitäre Vermögen beträchtlich verstärkt.

p-Oxyphenylarsenoxyd



und p-Aminophenylarsenoxyd



sind beinahe 100mal giftiger als Arsanilsäure.<sup>3</sup> Die minimale tödliche Dosis beträgt für die Maus 0,00003 g pro 10 g Körpergewicht, für das

1) F. Flury, l. c. s. S. 676, Anm. 4.

2) McClelland und Peters, l. c. s. S. 675, Anm. 4.

3) Ehrlich und Hata, l. c. s. S. 692, Anm. 1.

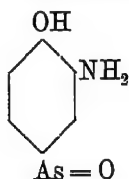


Kaninchen 0,007 g pro Kilo.<sup>1</sup> Für letzteres ist nachgewiesen, daß es im akuten Tierversuch die Pulsfrequenz und den Blutdruck herabsetzt.

Sie haben beide eine hochgradige trypanocide Kraft und zwar auch in vitro. p-Aminophenylarsenoxyd tötet Trypanosomen in einer Verdünnung von 1:1000000 binnen einer Stunde, p-Oxyphenylarsenoxyd sogar in Lösungen von 1:10000000.<sup>2</sup> Vergewärtigen wir uns, beiläufig, daß die analoge Arsinsäure, die p-Oxyphenylarsinsäure, als Natronsalz selbst in fünfprozentiger Lösung nicht im Stande ist, Trypanosomen zu töten, so werden wir gewahr, was für eine gewaltige Verstärkung die Wirkungskraft durch die Reduktion erfährt. Da der Organismus solche Reduktionen vornimmt — erwiesen ist ja, daß Arsensäure zu arseniger Säure reduziert wird — so können wir uns bei der Annahme, daß nur ein winziger Teil der eingeführten p-Oxyphenylarsinsäure zum Oxyd umgewandelt wird, die trypanocide Wirkung derselben im lebenden Organismus leicht erklären.

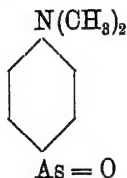
Zu der enormen Steigerung, die die Wirksamkeit beim Übergang der Verbindungen des pentavalenten Arsens in solche des ungesättigten trivalenten erfährt, ist noch zu bemerken, daß die Bindung zwischen Arsen und Kohlenstoff, die in der Phenylarsinsäure sehr fest ist, in der Oxydverbindung gelockert ist. Dadurch kommt der Arsenrest leichter und massiger zur Geltung. Die quantitative Differenz unter den einzelnen Arsinsäuren ist vielleicht zum Teil auf einen ungleich raschen Übergang in die ungesättigte Verbindung zurückzuführen.<sup>3</sup>

Das sowohl ein Hydroxyl wie eine Aminogruppe enthaltende Phenylarsenoxyd, das p-Oxy-m-aminophenylarsenoxyd,



hat gleichfalls sehr starke abtötende Wirkung auf Spirillen.<sup>4</sup>

Dasselbe gilt für Dimethyl-p-aminophenylarsenoxyd<sup>3</sup>



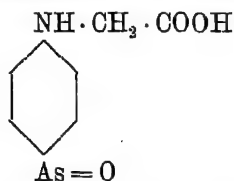
1) F. Blumenthal und Jacoby, l. c. s. S. 683, Anm. 5.

2) Neven, l. c. s. S. 672, Anm. 2.

3) C. Voegtlin und H. W. Smith, Quantitative studies in Chemotherapie, II. The trypanocidal action of arsenic compounds, Journ. of Pharm. and exp. Therap. 15, 475 (1920).

4) Ehrlich und Hata, l. c. s. S. 692, Anm. 1.

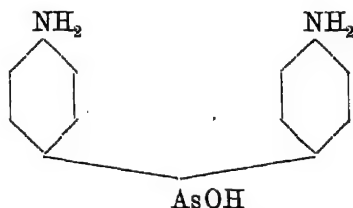
Durch Angliederung eines freien Säurerestes an die Aminogruppe wird die Giftigkeit beträchtlich herabgesetzt. p-Phenylarsenoxydglycin



tötet eine weiße Maus von 10 g erst in einer Dosis von 0,0005. Es ist also sechsmal weniger giftig als die nicht substituierte Aminoverbindung.

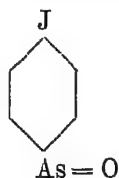
Für den therapeutischen Gebrauch sind die aromatischen Arsenoxyde ungeeignet, da sie sehr starke lokale entzündungserregende Wirkung haben.<sup>1</sup>

Von den sekundären aromatischen Arsenoxyden ist zu nennen das p-p'-Diaminodiphenylarsenoxyd



Es tötet Trypanosomen in vitro in einer Verdünnung von 1:100 000 in sechs Minuten.<sup>2</sup>

Interessanterweise hat p-Jodphenylarsenoxyd



weder in vitro noch in vivo trypanocides Vermögen.<sup>3</sup> Damit wäre gesagt, daß die Gegenwart einer salzbindenden (Hydroxyl- oder Amino-)Gruppe für das Zustandekommen der Wirksamkeit notwendig ist. Doch fragt es sich, ob nicht etwa veränderte Resorptionsverhältnisse mitspielen.

Wird im Aminophenylarsenoxyd das Sauerstoffatom durch ein Schwefelatom ersetzt, so nimmt die Giftigkeit gegenüber den höheren Tieren zu, auch das trypanocide Vermögen steigt.

p-Aminophenylarsensulfür,  $\text{H}_2\text{N} \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{AsS}$ , ist giftiger als die entsprechende Sauerstoffverbindung. Das gleiche gilt für p-Amino-

1) Ehrlich und Hata, s. S. 692, Anm. 1.

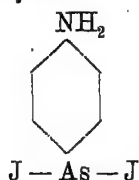
2) Neven, l. c. s. S. 672, Anm. 2.

3) Mameli und Patta, Arch. di Farmacol. speriment. 8, 396 (1909), 11, 475 (1911), 12, 1 (1911).

phenylarsensesquisulfid,  $(\text{H}_2\text{N} \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{As})_2\text{S}_3$ , ebenso für Phenylglyzinarsendisulfid,  $\text{HOOC} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{NH} \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{AsS}_2$ .

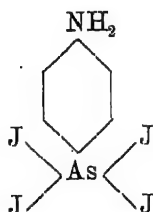
Durch den Eintritt von Jod an Stelle des Sauerstoffs wird dagegen die Wirksamkeit herabgesetzt.

p-Aminophenylarsendijodid<sup>1</sup>



ist weniger wirksam als das Oxyd.

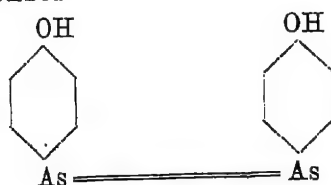
Das gleiche gilt für das Tetrajodid, p-Aminophenylarsentetrajodid<sup>1</sup>



Noch wirksamer gegenüber Trypanosomen und Spirillen als die aromatischen Arsenoxyde, aber weniger toxisch für höhere Tiere sind die durch weitere Reduktion unter Verkuppelung zweier Arsenreste entstehenden Arsenverbindungen.

Diese haben wie die Arsenoxyde und im Gegensatz zu den Arsin säuren auch im Reagensglas trypanocides Vermögen. Gleich jenen und im Gegensatz zu den Arsinsäuren ist darin das Arsen in ungesättigtem, trivalentem Zustand. Auf dieses übereinstimmende Verhalten der Verbindungen des dreiwertigen Arsens, im Gegensatz zu dem derjenigen des fünfwertigen, stützte Ehrlich die Regel von der höheren biologischen Wirksamkeit des trivalenten Arsens gegenüber dem pentavalenten. Es fragt sich nun, ob das dreiwertige Arsen als solches wirkt, oder nicht ein Oxydationsprodukt desselben. Bei der hohen Wirksamkeit der Arsenoxyde ist an ihre Entstehung im Organismus zu denken, in welchem neben Reduktionen auch Oxydationen vorkommen.

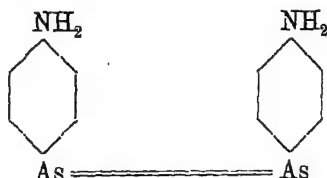
Dioxyarsenobenzol



1) A. Patta und P. Caocia, l. c. s. S. 676, Anm. 1.

tötet eine weiße Maus von 10 g in einer Menge von 0,0005 g, steht also hinter dem entsprechenden Arsenoxyd zurück.

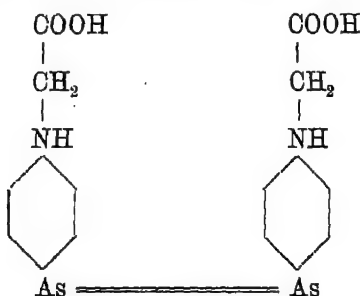
#### Diaminoarsenobenzol



ist 30 bis 40mal so giftig gegenüber Warmblütern als Atoxyl. Die geringste tödliche Dosis für die weiße Maus beträgt 0,00008 g pro 10 g Tier.

Für die Therapie ist es infolge seiner hohen Giftigkeit nicht zu gebrauchen.

Entsprechend dem Umstande, daß die dynamischen Eigenschaften einer Verbindung durch Angliederung eines freien Säurerestes abgeschwächt werden, steht Arseno-p-phenylglycin



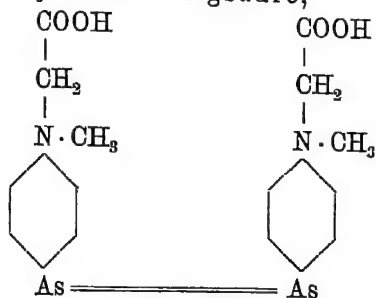
hinter dem Diaminoarsenobenzol zurück. Es ist weit weniger giftig als dieses. Es tötet eine weiße Maus erst in einer Menge von 0,014 g pro 10 g. Gegen Trypanosomen<sup>1</sup> und die Syphilisspirochäte ist es sehr wirksam, doch treten im Tierversuch leicht Recidive auf. In mancher Hinsicht ist es dem Atoxyl und Arsacetin überlegen, da es atoxyl- und arsacetinfeste Trypanosomen zu töten vermag. Auch greift es das Trypanosoma lewisi an, das sonst allen anderen, bisher erwähnten Arsenikalien widersteht. Gegen Recurrensspirillen ist es unwirksam.<sup>2</sup>

1) P. Ehrlich, l. c. s. S. 680, Anm. 3. — Roehl, Heilversuche mit Arsenophenylglycin bei Trypanosomiasis, Zeitschr. f. Immunitätsforschung u. exp. Therap. 1, 633 (1909). — C. Schilling, Arch. f. Schiffshygiene, 13, 1 (1908). — Breinl und Nierenstein, Zeitschr. f. Immunitätsforschung u. exp. Therap. 3, 169 (1909). — Wendelstadt, l. c. s. S. 694, Anm. 4. — Campbell und Todd, Montreal. med. Journ. 35, 795 (1909). — Plimmer und Fry, Proc. Roy. Soc. B. 81, 360 (1909).

2) C. Fränkel, Versuche mit Spirarsyl (Arsenophenylglycin) bei Recurrens, Zeitschrift f. exp. Path. u. Therap. 6, 711 (1909).

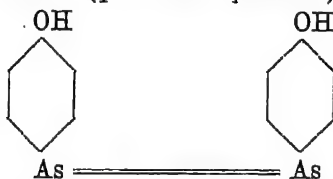
Es ist unter der Marke Spirarsyl patentiert und in die Therapie eingeführt worden. Es wurde als Antisyphilitikum verwendet.<sup>1</sup> Doch hat es die gleichen schädlichen Nebenwirkungen wie Atoxyl und Arsacetin. Es oxydiert sich leicht an der Luft zu dem entsprechenden Arsenoxyd und wird dadurch sehr toxisch, namentlich führt es leicht zu Augenschädigungen.<sup>2</sup>

Wie Arsenophenylglycin verhält sich das N-methylierte Produkt, die Arseno-p-N-methylaminoessigsäure,



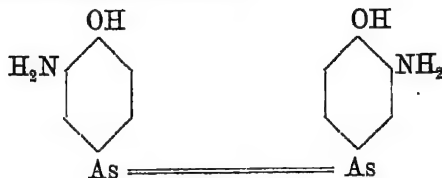
desgleichen Arsenophenyloxyessigsäure und Arsenophenylthioglykolsäure. Sie vermögen gegen Arsinsäuren gefestigte Trypanosomenstämme zu töten.<sup>3</sup>

Dioxyarsenobenzol (p-Arsenophenol)



kommt dem Diaminoarsenobenzol gleich, doch geht es leicht in Oxyphenylarsinoxyd über, das, wie wir gesehen haben, sehr stark lokal entzündungserregend wirkt. Es hat sich bei Mäusespirillosen als wirksam erwiesen.

Weniger giftig als die eben erwähnten Produkte ist das in Parastellung hydroxylierte und in Metastellung amidierte Diarsenobenzol, das p-Dioxy-m-diaminoarsenobenzol



1) K. Alt, Behandlungsversuche mit Arsenophenylglycin bei Paralytikern, Münch. med. Wochenschr. (1909) 1457.

2) Igersheimer und Itami, l. c. S. 680, Anm. 4. — Igersheimer, Arch. f. Ophthalm. 61, 379 (1909).

3) P. Ehrlich, Die Grundlagen der experimentellen Chemotherapie, Zeitschr. f. angew. Chemie 23, 2 (1909).

Seine salzsaure Verbindung stellt das von Ehrlich in die Therapie eingeführte Salvarsan (Arsphenamin) dar, ein vorzügliches Heilmittel gegen Allerlei durch Spirillen (*Lues*, *Framboisie*, *Recurrents*) und Trypanosomen erzeugte Infektionen dar.<sup>1</sup>

Infolge seiner ausgedehnten Verwendung gibt es eine außerordentlich umfangreiche Literatur darüber.

Die Salvarsanwirkung ist im wesentlichen eine Arsenikwirkung. Seine unerwünschten Nebenwirkungen sind wie für dieses der Hauptsache nach Blutdrucksenkung,<sup>2</sup> Schädigung der Atmung<sup>3</sup> und der Nieren. Die Blutdrucksenkung erfolgt hauptsächlich durch Lähmung des Vasomotorenzentrums, in zweiter Linie durch Beeinflussung der Gefäßwandungen und schließlich zu einem geringen Teil durch Herzschädigung. Die Giftigkeit ist auf Arsen bezogen etwa sechs- bis siebenmal geringer als die des Arsens.<sup>4</sup> Die Dosis letalis minima beträgt 0,3 g auf das Körperkilo intravenös.<sup>5</sup>

Schon in Dosen von 0,05—0,07 g auf das Körperkilo verursacht es beim Kaninchen Nierenschädigungen, entzündliche Veränderungen am Magendarmkanal und Läsionen der Kapillaren.<sup>6</sup>

An der Luft verwandelt es sich leicht in das weit giftigere Aminoxyphenylarsinoxyd.

Ein Nachteil des Salvarsans ist seine Wasserunlöslichkeit. Es bedarf zu seiner Lösung eines Zusatzes von Alkali. Durch Angliederung eines Formaldehydschwefeligsäure-(*w*-Methylsulfosäure-)restes ( $-\text{CH}_2 \cdot \text{O} \cdot \text{SO}_2\text{H}$ ) an eine Aminogruppe gelang es, ein wasserlösliches Produkt her-

1) P. Ehrlich und S. Hata, l. c. s. S. 692, Anm. 1.

2) Camus, Paris-méd. (1910) Nr. 3. — Kionka, Über die Arsenwirkung, Arch. intern. de Pharmacodyn. et de Thérap. (1911). — Ehrlich, Die Salvarsantherapie. Rückblicke und Ausblicke, Münch. med. Wochenschr. (1911) 1. — Notthaft, Zur Frage der Gefahr endovenöser Einspritzungen saurer Lösungen von Salvarsan usw. Deut. med. Wochenschr. (1911) 202. — H. E. Hering, Experimentelle Erfahrungen über die letale Dosis der sauren Lösung von Ehrlich-Hata „606“, Münch. med. Wochenschr. (1910) 2621.

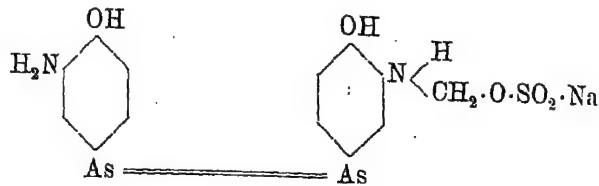
3) E. Hoke und J. Rihl, Experimentelle Untersuchungen über die Beeinflussung des Kreislaufs und der Atmung durch das Salvarsan, Zeitschr. f. exp. Path. u. Therap. 9, 332 (1911).

4) M. Kochmann, Die Toxizität des Salvarsans bei intravenöser Einverleibung nach Versuchen am Hund und Kaninchen, Münch. med. Wochenschr. (1912) 18.

5) Hata, Chemotherapie der Spirillosen, Verhandl. des Kongresses f. inn. Med. (1910) 235. — Hoppe und Schreiber, Über die Behandlung der Syphilis und metasymphilitischen Erkrankungen mit dem neuen Ehrlich-Hataschen Arsenpräparat, ibid. (1910) 243. — Schwartz und Flemming, Beitrag zu den Untersuchungen über das Verhalten des Ehrlich-Hata-Präparates im Kaninchenkörper, Münch. med. Wochenschrift (1910) 2140. — Hering, l. c. s. S. Anm. 2.

6) Wechselmann, Über die Pathogenese der Salvarsantodesfälle, Berlin (1913).

zustellen, die Dioxydiaminoarsenobenzolmonomethylsulfinsäure. Das Natriumsalz



ist unter dem Namen Neosalvarsan (Neoarsphenamin) im Handel. Es ist das zurzeit meist gebrauchte antiluetische Mittel. In wässriger Lösung oxydiert es sich leicht an der Luft und nimmt dann an Toxizität wesentlich zu. Dosis: 0,5—0,7 g bei Erwachsenen, 0,15—0,45 g bei Kindern, 0,03—0,075 g bei Säuglingen intravenös.

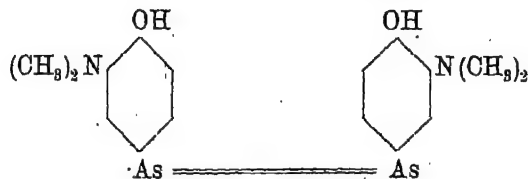
Die Dosis tolerata für Tiere beträgt 0,3 g auf das Körperkilo intravenös, entsprechend 0,2 g Salvarsan.<sup>1</sup> Die Gefahren sind dieselben wie für Salvarsan, doch bestehen sie erst bei größeren Dosen. 0,12—0,19 g auf das Körperkilo machen beim Kaninchen noch keine Nierenläsionen.<sup>2</sup> Es kann aber auch schon in therapeutischen Dosen den Kreislauf schädigen, vor allem die Kontraktion der kleinsten Gefäße lähmen.

Durch Alkylierung (Methylierung) der Aminogruppe wird die Wirksamkeit hier, wie bei allen Amiden erhöht. Doch gilt dies eigentlich nur für die Toxizität gegenüber dem Wirtsorganismus, während die Heilkraft gegenüber Trypanosomen beträchtlich geschwächt wird.

### 3-3'-Dimethylamino-4-4'-dioxyarsenobenzol



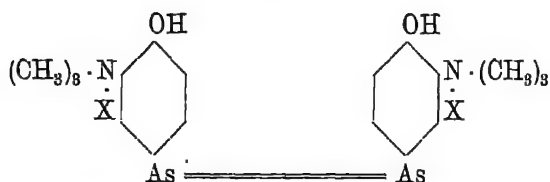
### 3-3'-Tetramethyldiamino-4-4'-dioxyarsenobenzol,



und 3-3'-Hexamethyldiammonium-4-4'-dioxyarsenobenzol,

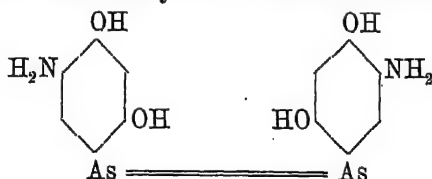
1) Castelli, Über Neosalvarsan, Zeitschr. f. Chemotherapie (1912) 321.

2) Alwens, Experimentelle Studien über den Einfluß des Salvarsans und Neosalvarsans auf den Kreislauf und die Nieren gesunder und kranker Tiere, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 72, 177 (1913).



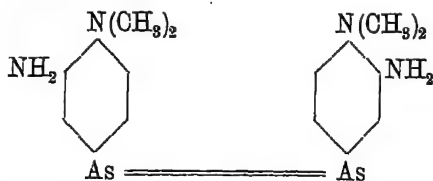
sind wesentlich giftiger gegenüber dem Warmblüter als das nicht methylierte Diaminodioxyarsenobenzol, die beiden ersteren ca. zehnmal, das letztere ca. fünfmal. Die trypanocide Kraft ist dagegen viel geringer. Bei der halben tödlichen Dosis sind sie noch so gut wie unwirksam. Die Ammoniumverbindung ist ganz unwirksam.<sup>1</sup> Damit scheint die freie Aminogruppe jedenfalls von besonderer Bedeutung für das Zustandekommen der Wirksamkeit zu sein.

Auch 2-4-2'-4'-Tetraoxy-5-5'-diaminoarsenobenzol

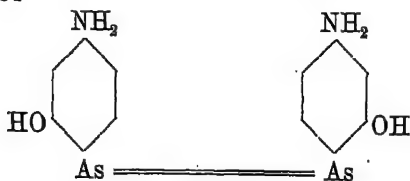


ist sehr toxisch, ohne eine entsprechende Heilwirkung zu besitzen.<sup>2</sup>

Das am gleichen Benzolkern zwei Aminoreste tragende Tetramethyltetraminoarsenobenzol



hat sich, an (mit *Trypanosoma brucei*) infizierten Mäusen, als unwirksam erwiesen.<sup>3</sup> Es stimmt das mit dem Verhalten der Diaminophenylarsinsäure überein. — Das dem Salvarsan isomere 2-2'-Dioxy-4-4'-diaminoarsenobenzol



steht therapeutisch weit hinter dem Salvarsan zurück.<sup>4</sup>

1) Leupold, bei A. Berthelm, l. c. s. S. 683, Anm. 4.

2) H. Bauer, Über Resorcinarsinsäure und einige ihrer Derivate und Reduktionsprodukte, Ber. d. deut. chem. Ges. 48, 509 (1915).

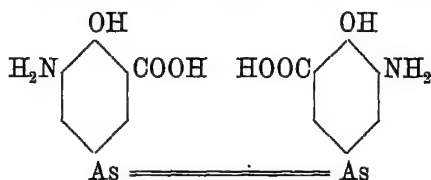
3) Leupold, s. bei P. Karrer, Zur Kenntnis aromatischer Arsenverbindungen. IV. Ber. d. deut. chem. Ges. 46, 515 (1913).

4) H. Bauer, Über m-Aminophenol-arsinsäuren und deren Reduktionsprodukte, Ber. d. deut. chem. Ges. 48, 1579 (1915).



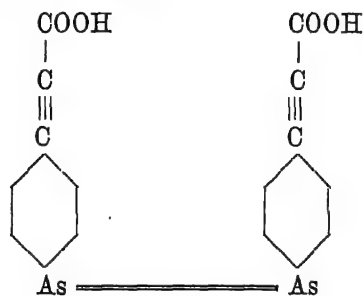
Das im Kern alkylierte Dioxydiaminoarsenobenzol ist weniger wirksam als das nicht alkylierte, wie die Kernalkylierung bei allen Benzolderivaten dynamisch schwächend wirkt.

Durch Einführung einer Karboxylgruppe wird die Wirksamkeit vermindert. Diaminodioxyarsenobenzoldikarbonsäure



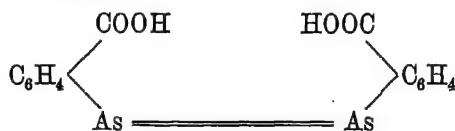
ist weit weniger wirksam auf Trypanosomen als Salvarsan.<sup>1</sup>

Diarsenophenylpropionsäure



als Kaliumsalz gereicht ist auf den Arsengehalt berechnet ebenso giftig wie die arsenige Säure.<sup>2</sup>

Arsenobenzoessäure



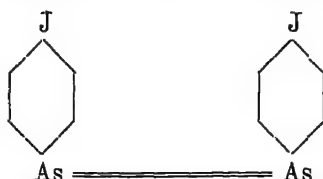
ist sehr giftig. Die o-Verbindung ist giftiger als die p-Verbindung. Sie schädigen beide stark die Nierenepithelien. Im weiteren lösen sie die für die Arsenikvergiftung charakteristischen Veränderungen in der Magendarmschleimhaut und den drüsigen Organen aus. Die o-Verbindung bewirkt beim Kaninchen Eiweißausscheidung durch die Nieren bei Zufuhr von 1 mg Arsen pro Kilo Tier. Für p-Arsenobenzoessäure ist nachgewiesen, daß sie im Organismus des Kalbes in p-Benzarsinsäure,

$\text{C}_6\text{H}_4 \begin{array}{l} \text{COOH} \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{AsO}(\text{OH})_2 \end{array}$ , übergeht.

1) P. Karrer, Zur Kenntnis aromatischer Arsenverbindungen. X. Ber. d. deut. chem. Ges. 48, 1058 (1915).

2) G. Joachimoglu, Über Elarson, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 78, 1 (1915).  
Oswald, Chem. Konst. u. pharm. Wirkg. 45

Interessanterweise hat 4-4'-Dijodarsenobenzo

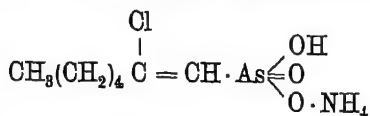


weder in vivo noch in vitro trypanocides Vermögen.<sup>1</sup> Ich verweise auf das beim 4-Jodphenylarsenoxyl gesagte.

Anhangsweise soll über Verbindungen berichtet werden, die in die Arsentherapie eingeführt wurden speziell als Stoffwechselförderungs-mittel oder zur Hebung der Erythrocytenbildung, während sie zur Bekämpfung von Infektionserregern nicht brauchbar sind. Es handelt sich um arsenhaltige Fette und Fettsäuren. Durch die Angliederung des Fettsäureradikals an Arsen soll speziell dessen Organotropie modifiziert werden. Alle diese Präparate kommen in ihren pharmakodynamischen Eigenschaften der arsenigen Säure gleich, in die sie zweifellos im Organismus übergehen. Im allgemeinen wirken die in dieser Form einverleibten Arsenmengen viel stärker als arsenige Säure, d. h. um den gleichen Effekt auszulösen, sind viel kleinere Mengen notwendig als von dieser. Das hängt zweifellos mit leichterer Resorption zusammen. Die so gewonnenen Produkte sind als Fettsubstanzen lipidlöslich. Unter diesen Verbindungen seien genannt:

Chlorarsenobehenolsäure, eine Chlor und Arsen enthaltende Behenolsäure, deren Strontiumsalz unter der Marke Elarson auf den Markt gekommen ist.<sup>2</sup> Es enthält 13 % Arsen und ca. 6 % Chlor. Es wird per os gegeben, doch wird es vom Darm aus schlecht resorbiert. Intravenös appliziert übertrifft es die arsenige Säure um das fünf- bis sechsfache. In dieser Form wirken schon 0,5 mg Arsen auf das Körperkilo letal.

Heptachlorarsinsäure, deren Monoammoniumsalz,



unter der Marke Solarson patentiert ist.

1) Mameli und Patta, l. c. s. S. 698, Anm. 3.

2) E. Fischer und G. Klemperer, Über eine neue Klasse von lipoiden Arsenverbindungen, Therap. d. Gegenw. (1913), Januar. — Siehe auch G. Joachimoglu, l. c. s. S. 705, Anm. 2.

## VI. Antimonhaltige Verbindungen.

Wie Arsen prägt das Antimon seinen physiologischen Charakter den ihm angegliederten organischen Radikalen auf. Um die Wirkungen der organischen Antimonderivate zu verstehen, ist es darum notwendig, diejenigen der anorganischen Antimonverbindungen zu kennen.

Antimon steht pharmakodynamisch, wie auch chemisch, dem Arsen nahe.

Antimonwasserstoff,  $\text{SbH}_3$ , ist ein giftiges Gas, jedoch nicht von besonderer Heftigkeit. Es hat starke Reizwirkung auf die Magen- und Dünndarmschleimhaut (auch bei Einatmung) und verursacht fettige Degeneration der Leber und Nierenreizung.<sup>1</sup>

Antimon als Ion (in seinen Salzen) hat lokale Reizwirkung. Es irritiert die Schleimhäute und bei stärkerer Konzentration auch die äußere Haut. Brechweinstein, das antimonylweinsaure Kalium, das pharmakodynamisch best untersuchte Antimonsalz, reizt die Magenschleimhaut und bewirkt dadurch starke Nausea und Erbrechen. Er steht als Brechmittel und Expectorans im therapeutischen Gebrauch.

In konzentrierter Lösung auf die äußere Haut aufgespritzt oder als Salbe eingerieben bewirkt Brechweinstein nach einiger Zeit Brennen, Entzündung und Bildung von Pusteln, die ganz den Pockenpusteln gleichen und auch unter Abstoßung eines Brandschorfes heilen. Die früher oft geübte Anwendung von Pockensalbe zur „Ableitung“ enthält Antimonsalze. Geringe Grade von Hautentzündung sind auch gelegentlich durch antimonhaltige Bekleidungsstoffe verursacht worden.<sup>2</sup>

Resorptiv löst Brechweinstein, wie die übrigen Stibiumverbindungen, ein Vergiftungsbild aus, das mit der Arsenikvergiftung in allen wesentlichen Punkten übereinstimmt: allgemeine Lähmung der Blutkapillaren, insbesondere im Gebiete der Darmgefäße, heftige exfoliative Enteritis, die einerseits auf die Lähmung der Darmkapillaren mit Transsudation in die Schleimhaut, andererseits auf die zellschädigende Wirkung des ausgeschiedenen Antimonsalzes zurückzuführen ist, Schwächung der Herzaktion, fettige Degeneration der großen Drüsen und Lähmungen im Be-

1) R. Kubeler, Zur Pharmakodynamik des Antimonwasserstoffs, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 27, 451 (1890).

2) K. Lehmann und F. Göbel, Über das Vorkommen löslicher Antimonverbindungen in Kleidungsstoffen, Arch. f. Hygiene 43, 116 (1902).

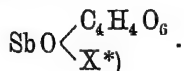
reich des Zentralnervensystems, die sich in zunehmender Apathie und motorischen Paresen äußert.

Für den erwachsenen Menschen ist Tod schon nach Gaben von 0,2 g Brechweinstein wiederholt beobachtet worden.<sup>1</sup> Für die weiße Maus ist die geringste letale Dosis bei intravenöser Zufuhr 0,016 g pro Kilo.

Die resorptiven chronischen Wirkungen kleiner Antimonmengen sind die gleichen wie die des Arsens. Sie äußern sich in Änderungen des Stoffwechsels, des Wachstums und Zerfall von Gewebe. Bei der chronischen Vergiftung mit größeren Dosen beherrschen meistens eine Degeneration der großen drüsigen Organe, namentlich der Leber, und Schädigungen des Nervensystems degenerativer Art das Vergiftungsbild.

Praktisch werden diese Wirkungen nicht verwendet, weil sie sich infolge großer Unlöslichkeit der Antimonsalze viel weniger ungestört als durch Arsenik herbeiführen lassen. Die Produkte werden nur langsam resorbiert und geben zu Gewebsschädigungen Anlaß.

Vermöge ihrer protoplasmaschädigenden Eigenschaften eignen sich die Antimonsalze gleich den Arsenverbindungen zur Bekämpfung von Trypanosomen- und Spirochätenkrankheiten. Diese Wirkung wurde zuerst für den Brechweinstein festgestellt,<sup>2</sup> doch ist dieses Produkt bei der notgedrungen parenteral erfolgenden Beibringung zu gefährlich, um allgemeine Verwendung zu finden.<sup>3</sup> Ebenso gefährlich sind: milchsaures, zitronensaures und apfelsaures Antimon, ferner Verbindungen wie Butylamin-, Äthylendiamin-, Anilin-, Chininantimonyltartrat.<sup>4</sup>



\*) X bedeutet eine der angeführten Komponenten.

Die geringsten tödlichen Gaben sind bei der weißen Maus ungefähr dieselben wie für Brechweinstein.

1) Taylor, Die Gifte. Deutsch von Seydeler (1863).

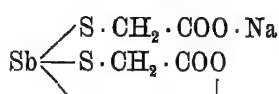
2) Plimmer und Thomson, Proc. Roy. Soc. 80, B. 1 (1907). — Broden und Rodhain, Arch. f. Schiffs- und Tropenhygiene 10, 73 (1907) und 11, 336 (1908). — Mesnil und Brimont, Bull. Soc. de Path. exot. 1, 44 u. 212 (1908). — Uhlenhuth und Woithe, Arbeiten aus dem kaiserl. Gesundheitsamt 29, H. 2 (1908).

3) Thiroux, Des accidents d'intoxication consécutifs à l'injection intraveineuse d'émétique etc., Bull. Soc. de Path. exot. 3, 317 (1909).

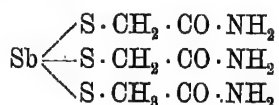
4) Thomson und Cushny, Proc. Roy. Soc. B. 82, 249 (1910). — A. Laveran, L'émétique d'aniline dans le traitement des trypanosomiasés, Compt. rend. de l'Acad. des Sciences 149, 546 (1909). — P. Uhlenhuth, P. Mülzer und G. Hügel, Weitere Mitteilungen über die chemotherapeutische Wirkung neuer Antimonpräparate bei Spirochaeten- und Trypanosomenkrankheiten, Deut. med. Wochenschr. (1913) 2455. — C. Voegtlin und H. W. Smith, Quantitative studies in Chemotherapy, 1. The trypanocidal action of antimony compounds, Journ. of Pharm. and exp. Therap. 15, 453 (1920). — R. G. Fargher und W. H. Gray, The chemotherapy of antimony. Comparison of the antimonyl tartrates with the organic compounds of antimony, ebenda 18, 341 (1921).

Bei allen diesen Verbindungen handelt es sich um eine reine Antimonwirkung, bei der also der organische Teil keine besondere Rolle spielt, da das Metall in ionisiertem Zustande ist. In der Tat haben auch anorganische Präparate, wie Antimontrioxyd (bei parenteraler Einführung),<sup>1</sup> ja auch metallisches Antimon<sup>2</sup> in feiner Suspension den gleichen Effekt. Hierbei scheint das dreiwertige Antimon sowohl in bezug auf die Toxizität für höhere Tiere wie die parasitocide Wirkung des pentavalenten zu übertreffen. Auch auf den Brechakt wirken die Verbindungen des dreiwertigen Antimons stärker als die des fünfwertigen.<sup>3</sup> Um den gleichen Effekt zu erreichen, sind von den letzteren viel größere Dosen notwendig als von den ersteren.

Die ein freies Karboxyl bzw. ein ionisiertes Natriumatom enthaltende Antimonthioglykolsäure (bzw. deren Natriumsalz),

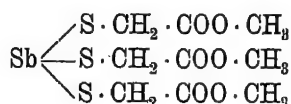


in der das Antimon an Schwefel gebunden ist, sowie deren Amid, das Antimonthioglykolsäuretriamid



sind nur wenig toxisch für den Warmblüter und haben im Gegensatz zu den Antimonsalzen keine lokal irritierenden Eigenschaften.<sup>4</sup> Sie haben beide ein namhaftes trypanocides Vermögen.

Dagegen ist der Antimonthioglykolsäuremethylester



von nur geringer Wirksamkeit.

1) W. Kolle, O. Hartoch, M. Rothermundt und W. Schürmann, Chemotherapeutische Experimentalstudien bei Trypanosomeninfektionen, Zeitschr. f. Immunitätsforschung u. exp. Therapie 19, 66 (1913). — W. Kolle, O. Hartoch und W. Schürmann, Chemotherapeutische Experimentalstudien bei Trypanosomeninfektionen, ebenda 20, 436 (1914).

2) Plimmer, Fry und Ranken, Journ. Roy. Army Med. Corps 16, 386 (1911).

3) O. Brunner, Über die Beziehungen der chemischen Konstitution zur pharmakologischen Wirkung bei Antimonpräparaten, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 68, 186 (1912).

4) L. G. Rowntree und J. J. Abel, On the efficacy of antimonyl-thioglycollic acid compounds in the treatment of experimental trypanosomiasis, Journ. of Pharm. and exp. Therap. 2, 101 (1901). — Dieselben, Further data relating to the use of certain antimonial compounds in the treatment of experimental trypanosomiasis, ebenda 2, 501, (1910).

Die durch den Ersatz von Wasserstoffatomen durch Alkyle oder Aryle aus Antimonwasserstoff entstehenden Stibine sind pharmakodynamisch nur wenig untersucht.

Über die auch chemisch wenig bekannten primären Stibine, Äthylstibinoxyd,  $C_2H_5 \cdot SbO$ , und Äthylstibinjodid,  $C_2H_5 \cdot SbJ_2$ , ist in der Literatur nichts zu finden.

Chemisch eingehender untersucht sind die tertiären Stibine. Trimethylstibin,  $(CH_3)_3Sb$ , und Triäthylstibin,  $(C_2H_5)_3Sb$ , sind zwiebelartig riechende, in Wasser kaum lösliche Flüssigkeiten, die sich an der Luft von selbst entzünden. Sie haben chemisch einen stark elektropositiven Charakter und verbinden sich mit Chlor und Schwefel zu salzartigen Verbindungen  $(C_2H_5)_3SbCl_2$ , und  $(C_2H_5)_3SbS$ , desgleichen bilden sie mit Sauerstoff Stibinoxyde von der Zusammensetzung  $(C_2H_5)_3SbO$ . Sie dürften stark toxische Eigenschaften haben.

Triphenylstibin,  $(C_6H_5)_3Sb$ , subkutan zugeführt bewirkt beim Hund Diarrhöen, Lähmungen der hinteren Extremitäten und Leberschädigungen, hat also Antimonwirkung.<sup>1</sup>

Von den quaternären Stiboniumbasen ist bei einer früheren Gelegenheit gesprochen worden (siehe S. 396). Sie haben wie alle quaternären Basen starkes Lähmungsvermögen auf die peripheren Endigungen der motorischen Nerven.

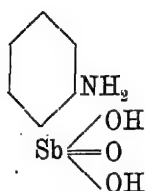
Die den Arsinsäuren analogen Stibinsäuren zeigen eine geringere Giftigkeit für Warmblüter als die Antimonsalze, doch auch eine geringere, wenngleich noch deutliche, trypanocide Wirkung. In letzter Richtung stehen sie den entsprechenden Arsinsäuren bedeutend nach.

Alkylstibinsäuren sind keine dargestellt worden. Phenylstibinsäure,  $C_6H_5 \cdot Sb \begin{matrix} \swarrow OH \\ \searrow O \\ \swarrow OH \end{matrix}$  (als Natriumsalz) tötet eine weiße Maus bei 0,07 g pro Kilo Gewicht intravenös.

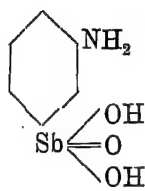
Durch Einführung einer Aminogruppe wird die Giftigkeit für Warmblüter, wie bei den Arsinsäuren, herabgesetzt. Von den drei isomeren Aminophenylstibinsäuren ist die o-Aminophenylstibinsäure (I) zur Behandlung ungeeignet. Die m-Aminophenylstibinsäure (II) wirkt bei subkutaner Einspritzung reizend<sup>2</sup> und erzeugt am Orte ihrer Einspritzung schmerzhaftes Schwellen und Abszeßbildung, außerdem verursacht sie schwere hämorrhagische Nephritis. Dazu hat sie nur schwache trypanocide Eigenschaften. Stärker, wenngleich relativ schwach, wirkt

1) L. Kaufmann, Verhalten von Triphenylstibinsulfid im Tierkörper, Biochem. Zeitschr. 28, 86 (1910).

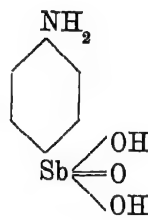
2) Plimmer, Fry und Ranken, Proc. Roy. Soc. 84, B. 144 (1911).



I.



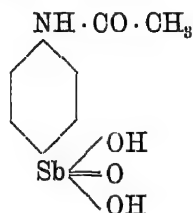
II.



III.

die p-Aminophenylstibinsäure (III) (das „Antimonylatoxyl“)<sup>1</sup>. Sie ist aber recht giftig und ruft namentlich Nierenläsionen hervor. Bei der Dourine und Schlafkrankheit der Kaninchen, Ratten und Mäuse, der Hühnerspirillose und Kaninchensyphilis hat sie schützende und heilende Eigenschaften.<sup>2</sup> Doch steht sie weit hinter dem Atoxyl zurück und reicht für den therapeutischen Gebrauch nicht aus.

Durch N-Acetylierung wird die Giftigkeit für den Warmblüter herabgesetzt, doch ebenso auch die trypanocide Kraft. Acetyl-p-aminophenylstibinsäure, das Homologe des Arsacetins,



tötet eine weiße Maus bei 0,13 g pro Kilo intravenös, ein Huhn bei 1 g pro Kilogramm. Acetyl-m-aminophenylstibinsäure tötet eine weiße Maus bei 0,17 g pro Kilo.<sup>3</sup> Sie haben beide nur schwache trypanocides Vermögen.<sup>4</sup>

Durch Angliederung einer Hydroxylgruppe an den Benzolring wird, wie das auch beim Atoxyl der Fall ist, die Wirksamkeit nicht verändert.

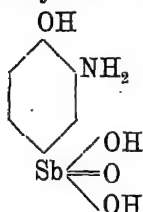
1) P. Uhlenhuth, P. Mülzer und G. Hügel, Die chemotherapeutische Wirkung von organischen Antimonpräparaten bei Spirochäten- und Trypanosomenkrankheiten, *Deut. med. Wochenschr.* (1913) 393. — P. Uhlenhuth, P. Mülzer und G. Hügel, *I. c. s. S.* 708, Anm. 4. — G. Hügel, *Arch. f. Dermatol.* 68, 1.

2) M. Beck, Experimentelle Beiträge zur Infektion mit *Trypanosoma gambiense* und zur Heilung der menschlichen Trypanosomiasis, *Arbeiten aus dem kaiserl. Gesundheitsamt* 34, 318 (1910).

3) R. G. Fargher und W. H. Gray, *I. c. s. S.* 708, Anm. 4.

4) P. Uhlenhuth, P. Mülzer u. G. Hügel, *I. c. s. S.* 708 Anm. 4. — Caronia, *Pediatrics* 24, 65 (1916). — P. Manson-Bahr, The intravenous use of acetyl-aminophenyl salt of antimony (Stibenyl), *The Lancet* (1920) II, 178. — Derselbe, Treatment of human trypanosomiasis and kala-azar by intravenous injection of acetyl-p-aminophenyl stibiate of sodium, *Brit. med. Journ.* (1920) II, 235. — A. Wallace, ebenda (1921) 30. April, 650.

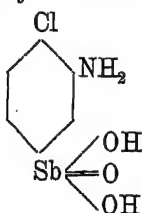
## Die m-Amino-p-oxyphenylstibinsäure



sowie ihr Acetylderivat, die m-Acetylamino-p-oxyphenylstibinsäure, haben nur sehr geringe trypanocide Kraft.<sup>1</sup>

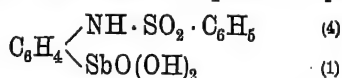
Auch die Einführung eines Chloratoms ist einflußlos.

## m-Amino-p-chlorphenylstibinsäure

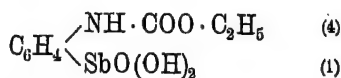


ist nur schwach wirksam.<sup>1</sup>

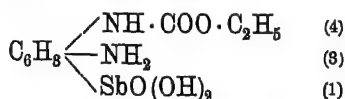
Dagegen hat die Benzolsulfon-p-aminophenylstibinsäure,



die dem Hektin analoge Verbindung und die p-Urethanophenylstibinsäure,

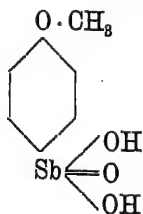


sowie die m-Amino-p-urethanophenylstibinsäure,



eine ausgesprochene Schutz- und Heilwirkung bei der Hühnerspirillose, der Mäusedourine, der Kaninchensyphilis und der Schlafkrankheit der Tiere. Auch bei der menschlichen Syphilis hat sie sich als wirksam erwiesen, wenngleich hinter dem Salvarsan zurückstehend.<sup>1</sup> Sie hat den Nachteil, daß ihre Lösungen nur schwer haltbar sind.

## Die p-Anisylstibinsäure

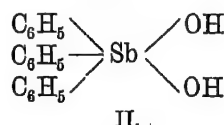
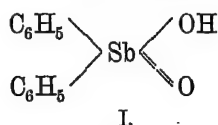


1) P. Uhlenhuth, P. Mülzer und G. Hügel, l. c. s. S. 708, Anm. 4.

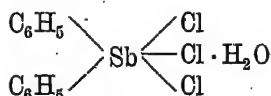


hat sich bei der experimentellen Mäusedourine als wirksam erwiesen. Die p-Bromphenylstibinsäure tötet eine weiße Maus bei 0,02 g pro Kilo intravenös.<sup>1</sup>

Diphenyl- (I) und Triphenylstibinsäure (II)

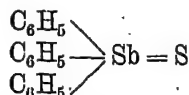


sowie Diphenylstibinchlorid



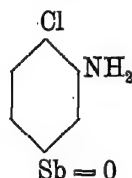
sind für die Therapie ungeeignet.

Triphenylstibinsulfid



bewirkt beim Kaninchen Krämpfe und Reizung der Magendarmschleimhaut.<sup>2</sup>

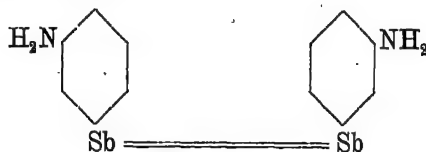
Beachtenswerterweise zeigen die den Arsenoxyden analogen Stibinoxyde keine größere Wirksamkeit als die Stibinsäuren, während, wie wir gesehen haben, die Arsenoxyde den Arsinsäuren bei weitem überlegen sind. Von den wenigen Stibinoxyden, über die berichtet worden ist, liegen nur Mitteilungen über geringe Wirksamkeit vor. So hat sich m-Amino-p-chlorphenylstibinoxyd,



sowie sein N-Acetylderivat als trypanocid sehr schwach wirksam erwiesen.<sup>3</sup>

Mit diesem Verhalten der Stibinoxyde stimmt dasjenige der Stibioverbindungen überein, die im Gegensatz zu den hochwirksamen Arsenoverbindungen nur geringes parasitocides Vermögen haben.

m-Aminostibiobenzol

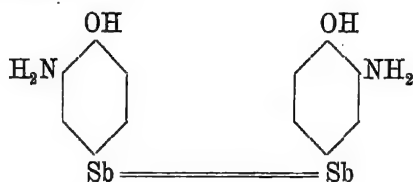


1) R. G. Fargher und W. H. Gray, l. c. s. S. 708, Anm. 4.

2) L. Kaufmann, l. c. s. S. 710, Anm. 1.

3) P. Uhlenhuth, P. Mülzer und G. Hügel, l. c. s. S. 708, Anm. 4.

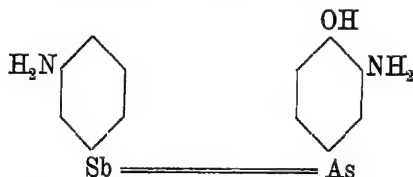
und sein Acetylderivat, sowie p-p'-Dioxy-m-m'-diaminostibiobenzol, ein Analogon des Salvarsans,



und sein Acetylderivat, ebenso wie seine Verbindung mit Salicylaldehyd haben eine nur geringe Wirkung auf Hühnerspirillose gezeigt. Ein großer Unterschied ist hier wenigstens in bezug auf die antiparasitäre Kraft zwischen den Verbindungen des dreiwertigen Antimons und denjenigen des fünfwertigen nicht zu beobachten.

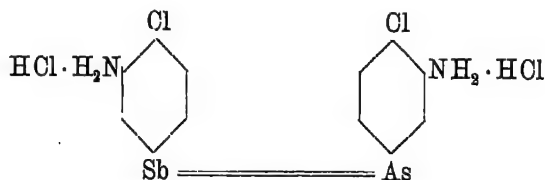
Ganz wirkungslos sind Antimonylpyrogallol, Triaminotriphenylstibintetrachlorhydrat, Benzolsulfonaminostibiobenzol, Dioxydiaminostibiobenzol, Antimonylbrenzkatechin, Methylharnstoffphenylstibinsäure u. a.<sup>1</sup>

Das sowohl ein Antimon- als ein Arsenatom enthaltende m-m'-Diamino-p-oxyarsenostibiobenzol



hat sich bei der Hühnerspirillose und der Mäusedourine als wirksam erwiesen. Das gleiche gilt für das

m-m'-Diamino-p-oxy-p-chlorarsenostibiobenzol (als Dichlorhydrat)<sup>1</sup>



Nach dem Verhalten der reinen Antimonverbindungen ist diese Wirkung dem Arsen zuzuschreiben.

Es sei noch erwähnt, daß ein antimonhaltiges Antipyrinderivat, das Dimethylphenylacetylaminopyrazolon-Antimonchlorid trypanocide Eigenschaften hat.<sup>2</sup>

1) P. Uhlenhuth, P. Mülzer und G. Hügel, l. c. s. S. 708, Anm. 4.

2) W. Kollé, O. Hartoch und W. Schürmann, l. c. s. S. 709, Anm. 1.

## VII. Halogenverbindungen

Über die Halogenverbindungen ist schon verschiedentlich berichtet worden. Die alipathischen Chlor-, Brom- und Jodderivate haben eine zusammenhängende Besprechung erfahren. Ich verweise auf die einschlägigen Abschnitte. Über die aromatischen und stickstoffhaltigen ist bei den betreffenden organischen Substanzen berichtet worden.

Die allgemeine Bedeutung des Eintrittes von Chlor, Brom und Jod in organische Stoffe ist im allgemeinen Teil gewürdigt worden. Wir haben dort gesehen, daß sie die Grundeigenschaften der Stammkörper erhöhen, d. h. die depressive Kraft der alipathischen Verbindungen auf die Nervenzentren und die motorische, protoplasmaschädigende usw. der aromatischen bzw. stickstoffhaltigen Verbindungen vermehren. Auf die quantitativen Unterschiede zwischen den drei Halogenen ist in den respektiven Abschnitten des speziellen Teiles aufmerksam gemacht worden.

Für viele Halogenverbindungen ist dem Umstande Rechnung zu tragen, daß sie das Halogen im Organismus leicht abspalten. Ihre physiologische Wirkung beruht zum großen Teil auf den freigewordenen Halogenatomen. Da Chlor und Brom, weniger Jod, eine sedative Wirkung haben, so unterstützen sie den Effekt der alipathischen Körper. Dem freien Jod kommen, wie wir im allgemeinen Teil auseinandergesetzt haben, antiseptische und resorptionsfördernde (im Prinzip protoplasmaschädigende) Eigenschaften zu. Diese machen sich auch bei der Verwendung von jodhaltigen Substanzen geltend und zwar desto stärker, je leichter die Jodabspaltung im Zwischenstoffwechsel erfolgt. Die leicht jodabspaltenden organischen Stoffe zeigen daher alle diese Wirkung. Es sind eine große Reihe von jodhaltigen alipathischen und aromatischen Verbindungen zu diesem Zwecke in den Arzneischatz eingeführt worden. Ihre Zahl ließe sich leicht vermehren. Sie zeigen alle die Jodwirkung in abgeschwächter und protahierter Form. Durch die Angliederung an verschiedene Radikale wird die Organotropie zweifelsohne verändert, doch sind darauf hinzielende Versuche nur wenige unternommen worden. Festgestellt ist, daß das an Fettsäurekomponenten gebundene Jod in Geweben zur Speicherung kommt, die nach Verabreichung von Jod-

alkalien jodfrei bleiben (Gehirn, Fett und Knochenmark).<sup>1</sup> Das Jod hat also Lipo- und Neurotropie erlangt. Inwieweit diese Eigenschaft von prinzipieller Bedeutung ist, bleibt aber noch abzuwarten. Nach der klinischen Erfahrung besteht kein Unterschied im Erfolg zwischen Jodalkalien und den organischen Jodpräparaten. Die Verwendung von letzteren hat vielfach den Nachteil, daß man nicht weiß, wieviel von dem Jod abgespalten und als solches zur Wirkung kommt, auch nicht wieviel von der organischen Verbindung gespeichert und dann langsam an die Körpersäfte abgegeben wird. Da das Jod für viele Menschen (namentlich in Kropfgegenden) eine Gefahr in sich birgt,<sup>2</sup> fällt das quantitative Moment bei seiner Verwendung schwer ins Gewicht.

Als jodhaltige Verbindungen (von bekannter Konstitution), die speziell für die interne Medikation in den Arzneischatz aufgenommen wurden, sind vor allem Jodfette und Jodfettsäuren zu nennen.

Folgende seien angeführt:

Monojodbehensäure,  $C_{23}H_{49}O_2J$ , die in Form ihres Calciumsalzes als Sajodin im Handel ist,

Jodstearin- und Jodpalmitinsäure (Jodostarin),

Dijodbrassidinsäureäthylester,  $C_{19}H_{39}CJ = CJ \cdot COO \cdot C_2H_5$ , der als Lipojodin im Handel ist,

Chlorjodbenzoesäureglycerinester,  $C_6H_5 \cdot ClJ \cdot OOC \cdot C_2H_5$  (Benzojodhydrin),

Jodisovalerianylharnstoff (Jodival).

Von den Jodoniumbasen ist schon früher (S. 396) die Rede gewesen. Sie lähmen die peripheren Endigungen der motorischen Nerven.

Die Fluorverbindungen sind in dieser Besprechung nicht berücksichtigt worden. Es ist pharmakodynamisch nur wenig darüber bekannt. Fluoroform,  $CHF_3$ , ein Gas, soll ähnlich wirken wie Chloroform. Difluordiphenyl,  $Fl \cdot C_6H_4 \cdot C_6H_4 \cdot Fl$ , ist als Wundheilmittel empfohlen worden, Fluorphenetol, als Antirheumatikum. Doch hat sich keines bewährt.

1) O. Loeb, Die Jodverteilung nach Einfuhr verschiedener Jodverbindungen, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 56, 320 (1907). — R. v. d. Velden, Weitere Beiträge zur Jodverteilung, Biochem. Zeitschr. 21, 123 (1909). — O. Loeb und R. v. d. Velden, Über die Grundlagen der internen Therapie mit Jodfettsäurederivaten, Therap. Monatsh. (1911) 209.

2) Siehe S. 21.

## VIII. Schwefelhaltige Verbindungen

Dem Schwefel haften nicht so ausgesprochene pharmakodynamische Eigenschaften an wie dem Arsen und Antimon. Nichtsdestoweniger verleiht sein Eintritt in organische Verbindungen diesen besondere Wirkungen. Sie sind verschieden je nachdem der Schwefel aus seiner Verbindung leicht entfernbar, also locker gebunden ist, oder sich in fester Bindung befindet.

Dem freien Schwefel ist von jeher eine Wirkung auf den Organismus zuerkannt worden. Diese wird vielfach auf seine starke Reduktionskraft zurückgeführt. Er vermag in der Tat in Gegenwart lebender Zellen leicht in Schwefelwasserstoff überzugehen. Diese Erscheinung läßt sich durch ein einfaches Experiment dartun. Wird frische Bierhefe in einer Traubenzuckerlösung aufgeschwemmt und das Gemisch mit Schwefel versetzt, so entsteht Schwefelwasserstoff, der sich mit Hilfe eines mit einer Bleisalzlösung getränkten Papierstreifens nachweisen läßt. Es mag dahingestellt bleiben, ob es die Reduktion als solche, d. h. der Entzug von Wasserstoffatomen oder der Schwefelwasserstoff ist, welchem die dynamische Wirkung innewohnt.

Therapeutisch wird der freie Schwefel als Abführmittel (Wirkung auf die Darmschleimhaut) und in der Dermatologie verwendet.

Über die pharmakodynamischen Eigenschaften des Schwefelwasserstoffes haben wir uns früher verbreitet (s. S. 151). Von seiner Wirkung im Inneren von Geweben, sagen wir einer eventuellen Protoplasma-wirkung, ist nichts näheres bekannt. Ausgeschlossen ist eine solche nicht. Vielleicht gibt gerade das Verhalten organischer Schwefelderivate Aufschluß über diese Frage.

Die aliphatischen Schwefelverbindungen haben wir schon früher besprochen (s. S. 153). Wir verweisen auf das dort Gesagte. Die Sulfide und Mercaptane haben eine hohe Toxizität, die auf eine starke differente Wirkung des Schwefels hinweist, namentlich im Vergleich mit dem chemisch so nahe verwandten Sauerstoff.

Die Giftigkeit nimmt ab, wenn sich der Schwefel oxydiert. Sulfo-derivate sind weniger toxisch als Sulfide und Mercaptane. Manche Sulfo-derivate, wie z. B. die Körper der Sulfonalgruppe, sind sogar auffallend wenig giftig. Bei ihnen überwiegt die Wirkung der Alkyle so beträchtlich, daß der Schwefel dynamisch gar nicht zur Geltung kommt.

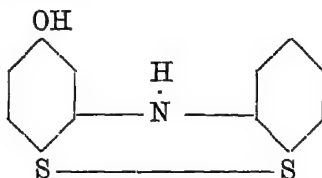
Auf einer noch höheren Oxydationsstufe, als Schwefelsäure, ist der Schwefel ganz wirkungslos, resp. es treten dort nur allgemeine Säure- resp. Salzwirkungen in die Erscheinung.

Bei den zyklischen Verbindungen macht sich der Schwefel gleichfalls, wenn er fest gebunden ist, nur wenig geltend. Thioantipyrin, Thiophen unterscheiden sich dynamisch nur wenig von den analogen Sauerstoffverbindungen. Ganz anders dort, wo der Schwefel leicht abspaltbar ist. Hier treten leicht antiseptische, also protoplasmaschädigende Eigenschaften hervor.

Gerade mit Hinsicht auf diese Eigenschaften sind eine Reihe von Verbindungen hergestellt worden, die wir hier besprechen wollen.

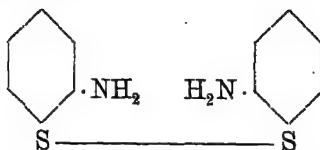
Hierher gehört Thioresorcin,  $C_6H_4 \begin{matrix} OS \\ | \\ OS \end{matrix}$ . Seine Wirkung ist jedoch gering und außerdem erzeugt es juckenden Hautausschlag und Lidödem.

Thiooxydiphenylamin,



soll bei Berührung mit den Körpersäften in Schwefel und Phenol zerfallen und dadurch antiseptisch wirken. Es ist ungiftig und besitzt keine örtlich reizenden Eigenschaften. Es ist unter der Marke Sulfaminol als Antiseptikum in den Handel gekommen.<sup>1</sup> Auch zur innerlichen Anwendung (bei Entzündungen der Harnwege) ist es empfohlen worden. Es hat sich jedoch in der Therapie nicht eingebürgert.

Di-o-aminosulfobenzol,

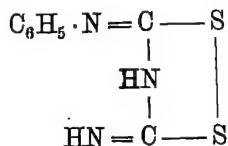


das Analogon des Diaminoarsenobenzols, hat sich als wirksam bei Syphilis erwiesen.<sup>2</sup> Es ist unter der Marke Intramin als Antisyphilitikum in den Handel gekommen, hat sich aber nicht behaupten können. Es ist sehr wenig giftig. Dem Menschen können sogar 12 g ohne jeden Schaden injiziert werden.

1) Therap. Monatsh. (1890) 295.

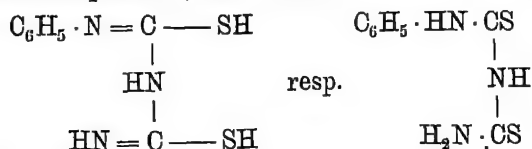
2) J. E. R. McDonagh, The rationale of chemotherapy in Syphilis, The Lancet (1916) I, 236. — Derselbe und H. Spencer, Brit. med. Journ. (1916) I, 202.

Als Thiuret ist eine Sulfidverbindung basischer Natur



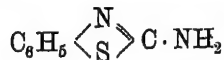
beschrieben worden, die schon bei Berührung mit kalten Alkalien Schwefel abspaltet und ansehnliche desinfizierende Kraft besitzt,<sup>1</sup> auch vermag Hefe aus ihr Schwefel abzuspalten. Die Base ist unlöslich in Wasser, dagegen sind ihre Salze löslich. Peroral verursacht Thiuret Diarrhö. Es hat keine örtlich reizenden Eigenschaften. Es hat sich in der Therapie nicht eingelebt.

Sein Reduktionsprodukt, das Phenylldithiobiuret,



das wohl Schwefelwasserstoff, nicht aber Schwefel abzuspalten vermag, hat keine antibakteriellen Eigenschaften.

Das aus Thiuret erhältliche Methenylaminothiophenolamin,



das wiederum leicht Schwefel abspaltet, hat gleichfalls, wenn auch schwächer als Thiuret, antiseptisches Vermögen.

---

1) F. Blum, Thiuret, ein schwefelhaltiges Antiseptikum, Deut. med. Wochenschr. (1893) 177.

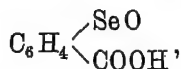
## IX. Selen- und tellurhaltige Verbindungen

Selen ist schon zahlreichen organischen Verbindungen angegliedert und die erhaltenen Produkte sind in Patentschriften beschrieben worden. Über deren pharmakologische Wirkungen ist jedoch nicht viel bekannt.

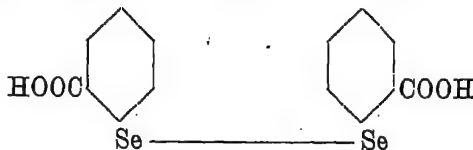
Verschiedene Alkylderivate des Selenharnstoffs,  $\begin{array}{c} \diagup \text{NH}_2 \\ \text{C}=\text{S} \\ \diagdown \text{NH}_2 \end{array}$ , sollen therapeutische Eigenschaften gegenüber Krebsgeschwülsten haben.

Eine wenn auch nur geringe Toxizität ist für Selenisotrehalose, ein künstliches selenhaltiges Disaccharid des Traubenzuckers, angegeben.<sup>1</sup> Mäuse vertragen wiederholte Injektionen von 0,03 g ohne irgendwelche Erscheinungen, desgleichen Meerschweinchen. Kaninchen sind für 0,3 g pro Kilo unempfindlich.

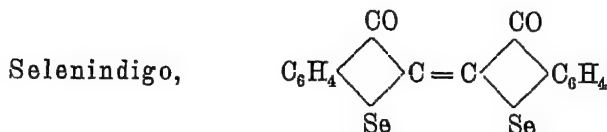
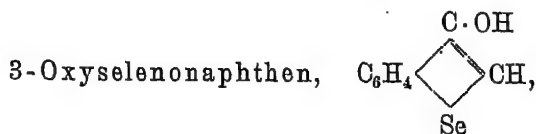
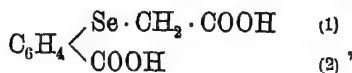
Von aromatischen Verbindungen ist Selenosalicylsäure,



Diselenosalicylsäure (Diphenyldiselenid-di-o-karbonsäure),



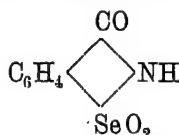
und deren Diamid, Phenylselenoglykol-o-karbonsäure,



1) F. Wrede, Synthese von zwei neuen Disacchariden und ihr biologisches Verhalten, Biochem. Zeitschr. 83, 96 (1917).

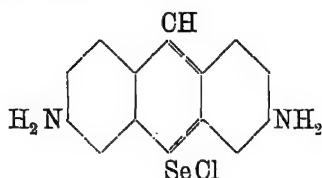


und Selen-Saccharin (Benzoëssäureselenonimid),



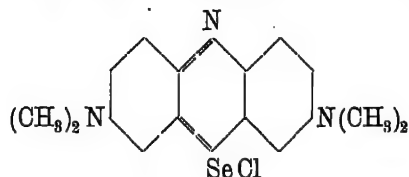
bekannt. Doch ist in pharmakodynamischer Hinsicht nichts darüber berichtet. Einzig vom Selen-Saccharin wissen wir, daß es sich durch gänzlich Fehlen eines süßen Geschmacks auszeichnet.<sup>1</sup> Es genügt also der Ersatz des Schwefels durch Selen, um diese Eigenschaft aufzuheben, während der chemische Charakter kaum geändert ist.

3-6-Diaminoselenopyronin,



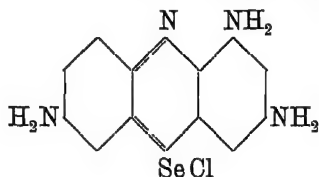
ist bei Trypanosomenerkrankungen erprobt worden, doch bewirkt es, gleich dem Thiopyronin, eine nur vorübergehende Heilung. Seine Toxizität beträgt bei Mäusen 0,00015 g pro 10 g Gewicht.<sup>2</sup> Es verursacht bei ihnen starke Ödeme.

3-6-Tetramethyldiaminoselenazin (Selenmethylenblau),



sowie andere Selenazinfarbstoffe, haben die gleiche Toxizität wie die entsprechenden Thiazinfarbstoffe, wie sie sich auch chemisch ihnen gleich verhalten.<sup>3</sup>

3-, 6-, 8-Triaminoselenazin (Triaminophenazselenonium),



1) R. Lesser und R. Weiss, Über das „Selen-indigo“ (Bis-selenonaphthenindigo) und selenhaltige aromatische Verbindungen. I. Ber. d. deutsch. chem. Ges. **45**, 1835 (1912).

2) P. Ehrlich und H. Bauer, Über 3-6-Diaminoselenopyronin (3-6-Diaminoxanthoselenonium). Ber. d. deut. chem. Ges. **48**, 502 (1915).

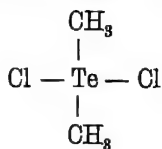
3) P. Karrer, Über Selenazin-Farbstoffe, Ber. d. deut. chem. Ges. **49**, 597 (1916).

hat trypanocide Eigenschaften. Es färbt die Parasiten vital und tötet sie in vitro in einer Konzentration von 1:75000 innerhalb zweier Stunden.<sup>1</sup>

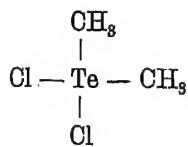
Eine nicht näher beschriebene Verbindung von Eosin mit Selen hat heilende Wirkung auf Mäusetumoren gezeigt,<sup>2</sup> doch scheint es, als ob dem in Freiheit gesetzten Selen die Hauptwirkung zufalle.

Als eine weitere selenhaltige Verbindung ist das Selenopyrin zu nennen, das dem Antipyrin analoge Produkt, von dem schon früher (s. S. 619) die Rede gewesen ist.

Von tellurhaltigen Verbindungen ist Dimethyltelluriumdichlorid,  $(\text{CH}_3)_2\text{TeCl}_2$ , auf seine pharmakodynamischen Eigenschaften geprüft.<sup>3</sup> Es kommt in zwei Isomeren vor:



I.



II.

In beiden sind beide Chloratome ionisiert und werden infolgedessen durch Silbernitrat niedergeschlagen.

Die beiden Produkte verhalten sich pharmakodynamisch ganz verschieden.

Das  $\alpha$ -Produkt (I), eine Transform, hat eine starke Herzwirkung. Es verursacht bei der Katze vorübergehenden Herzstillstand durch direkte Schädigung der kontraktile Elemente. Das labilere  $\beta$ -Produkt (II), eine Cisform, ist dagegen ohne Wirkung auf das Herz, dafür reizt es die Zentren der Medulla oblongata und bewirkt starke Blutdrucksteigerung und Zunahme der Respirationsfrequenz und Atemgröße. Wie es scheint, ist aber die Blutdrucksteigerung zum Teil auf eine Einwirkung auf die Nebenniere zurückzuführen, die eine Reizung erfährt und Adrenalin in vermehrter Menge abgibt. Doch scheint es mir geboten, diesen Nachweis durch Prüfung noch anderer unter der Herrschaft des Sympathikus stehenden Funktionen zu stützen. In größeren Dosen schlägt die Reizwirkung auf das Nervensystem in einen lähmenden Effekt um. Es lähmt in Mengen von 30 mg pro Kilo Tier den gesamten Nervenapparat und zwar zunächst die sympathischen Ganglien im ganzen Körper, darauf die Zentren des parasymphathischen Systems und in einem noch späteren

1) R. Gonder, Experimentelle Studien mit Trypanosomen und Spironemen (Spirochäten), Zeitschr. f. Immunitätsf. u. exp. Therap. 15, 265 (1912).

2) A. v. Wassermann, F. Keysser und M. Wassermann, Beiträge zum Problem: Geschwülste von der Blutbahn aus therapeutisch zu beeinflussen, Deut. med. Wochenschr. (1911) 2389.

3) D. Cow und W. E. Dixon, The action of dimethyltellurium dihaloids, Journ. of Physiol. 56, 42 (1922).

Zeitabschnitt das Rückenmark und das verlängerte Mark. Zuletzt kommen die peripheren Endigungen der motorischen Nerven an die Reihe. Bemerkenswert ist der große Unterschied zwischen beiden Isomeren. Damit ist die große Bedeutung der sterischen Konfiguration wieder einmal dargetan.

Es sei noch bemerkt, daß Dimethyltellur,  $\text{Te}(\text{CH}_3)_2$ , einen knoblauchartigen Geruch in der Atmungsluft und von der Haut verursacht.<sup>1</sup>

Auch andere Tellurverbindungen sind dargestellt, doch liegen keine positiven Angaben über ihre biologischen Eigenschaften vor.

---

1) F. Hofmeister, Über Methylierung im Tierkörper, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 33, 198 (1894).

## X. Organische Metallverbindungen

Die organischen Metallverbindungen, oder, wie man sie nach der neueren, aus ihrem physikalisch-chemischen Verhalten abgeleiteten Nomenklatur bezeichnet, die komplexen metallorganischen Verbindungen, enthalten das Metall verschieden fest gebunden, je nachdem es mit Sauerstoff, Stickstoff oder Kohlenstoff verankert ist. Verbindungen wie die Phenolate,  $C_6H_5 \cdot O \cdot Me$  ( $Me = \text{Metall}$ ), in denen das Metall einen Hydroxylwasserstoff ersetzt, oder Säureamidmetalle und Metallaminosäuren,

wie Quecksilberformamid,  $\begin{matrix} H \cdot CO \cdot NH \\ H \cdot CO \cdot NH \end{matrix} > Hg$ , und Glykokollqueck-

silber,  $Hg < \begin{matrix} NH \cdot CH_2 \cdot COOH \\ NH \cdot CH_2 \cdot COOH \end{matrix}$ , in denen das Quecksilber an eine Imidgruppe gebunden ist, geben es ziemlich leicht ab, d. h. in wässriger Lösung ist es teilweise ionisiert. Man hat auch von „halbkomplexen“ Verbindungen gesprochen. Weit fester ist es bei Kohlenstoffbindung verankert. Diese als eigentliche komplexe Verbindungen zu bezeichnenden Substanzen geben in wässriger Lösung entweder keine Metallionenreaktionen oder erst nach längerer oder kürzerer Einwirkung des metallfällenden Reagenses. Das Metall ist darin maskiert, ähnlich wie in den organischen Phosphor- und Arsenverbindungen die beiden Metalloide maskiert sind.

Unter eigentlich organischen Verbindungen wollen wir nur die letzt-erwähnte Kategorie verstehen und auch diese allein hier berücksichtigen.<sup>1</sup>

Die „Komplexbindung“ kommt im pharmakologischen Verhalten zum Ausdruck, indem die organischen Metallverbindungen ihre eigenen pharmakodynamischen Eigenschaften haben, die von denen der Metallsalze abweichen.

Die ionisierten Schwermetallsalze resp. die Metallionen besitzen kaustische (protoplasmazerstörende) Eigenschaften. Chemisch kommt dies dadurch zum Ausdruck, daß sie Eiweiß fällen. Diese Eigenschaft fehlt den komplexen Metallverbindungen.<sup>2</sup> Dafür ist ihnen eine ausgesprochene

1) Bezüglich der Toxizität und Pharmakologie von Quecksilberphenolaten und mercurierten Aminkörpern siehe J. Abelin, Untersuchungen über die Wirkung von Quecksilberpräparaten auf Spirochätenkrankheiten, Deut. med. Wochenschr. (1912) 1822.

2) Auch den halb komplexen Verbindungen, deren pharmakologische Wirkungen hauptsächlich Metallwirkungen sind [J. v. Mering, Über die Wirkungen des Queck-

Neurotropie eigen. Sie wirken hauptsächlich und in erster Linie auf das Zentralnervensystem, ähnlich wie wir das für die organischen Metalloid- (Halogen-, Arsenigsäure- und Arsensäure-) Verbindungen kennen gelernt haben. Hier handelt es sich um eine Wirkung des ganzen Moleküls.

Ein Ausbleiben der Metallionenwirkung besteht naturgemäß nur so lange, als die organische Bindung anhält. Wird das Metall aus seinem Komplex losgelöst, so tritt sie wieder in Erscheinung. Durch die zersetzenden Kräfte des Intermediärstoffwechsels wird das Metall stets, vorausgesetzt, daß die Verbindung lange genug im Organismus verweilt und nicht vorzeitig ausgeschieden wird, aus seinem Verbande gelöst. Je stärker darum die Komplexbindung ist, um so geringer ist die Metallwirkung und um so später tritt sie ein, je lockerer sie ist, um so intensiver ist die Metallwirkung und um so frühzeitiger stellt sie sich ein. Da aber der organische Part stets, früher oder später, mit der eben gemachten Einschränkung, zerstört wird, kommt die Metallwirkung immer einmal zum Vorschein. Bei der Beurteilung des Vergiftungsbildes sind die beiden Phasen auseinander zu halten.

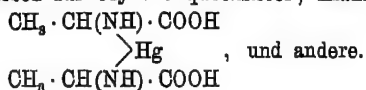
Da der Prozeß der Loslösung des Metalls aus seinem Verbande, wie sich aus dem Gesagten ergibt, stets eine gewisse Zeit erfordert, so kommt die Wirkung, soweit sie sich auf die reine Metallwirkung beschränkt, einer gemilderten, dafür aber zeitlich hingezogenen Metallionwirkung gleich, ähnlich dem, was wir bei den organischen Arsen-, Jod- usw. Verbindungen gesehen haben.

Systematische Untersuchungen über organische Metallverbindungen sind bisher nur wenige unternommen worden, und doch wäre ein solches Studium lohnend, wie die bisherigen Befunde zeigen. Es sind sowohl für die theoretische, wie für die praktische Pharmakologie wertvolle Ergebnisse zu erwarten.

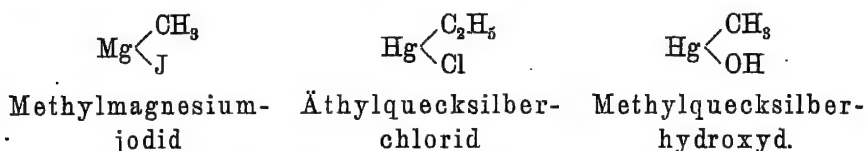
Von einfachen organischen Metallverbindungen sind einmal Alkyle des Natriums, Magnesiums, Zinks, Zinns, Quecksilbers und Bleis hergestellt worden. Organische Eisen- und Kupferverbindungen kommen in der Natur vor (im Hämoglobin und Hämocyanin), doch sind sie nicht systematisch untersucht. Wir kennen sie nur als Sauerstoffüberträger im Blute.

Von den ersterwähnten Verbindungen sind zu nennen Methyl-  
natrium,  $\text{CH}_3 \cdot \text{Na}$ , Zinkdimethyl,  $(\text{CH}_3)_2\text{Zn}$ , Magnesiumdimethyl,  
 $(\text{CH}_3)_2\text{Mg}$ , Zinndiäthyl,  $(\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{Sn}$ , Bleitriäthyl,  $(\text{C}_2\text{H}_5)_3\text{Pb}$ , Queck-  
silberdimethyl,  $(\text{CH}_3)_2\text{Hg}$ , und Quecksilberdiäthyl,  $(\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{Hg}$ .

silbers, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 13, 86 (1880)], fehlt sie. Sie wirken darum auch nicht ätzend. Das ist nachgewiesen für Glykokollquecksilber, Alaninquecksilber,



Außer derartigen Verbindungen sind solche bekannt, welche neben dem Alkyl noch Halogenatome oder eine Hydroxylgruppe enthalten, welche also mit dem Typus der Ammonium- und Phosphoniumhalogenide resp. -hydroxyde eine gewisse Ähnlichkeit haben:



Die Verbindungen der unteren Glieder der aliphatischen Reihe sind farblose, leicht bewegliche Flüssigkeiten von sehr großer chemischer Reaktionsfähigkeit. Manche werden schon durch Wasser zersetzt. Die Alkylmetallhydroxyde haben eine viel größere Basizität als die Metallhydroxyde; wie die Amine eine größere haben als Ammoniak und Phosphine basisch reagieren, während Phosphorwasserstoff es nicht tut.

Pharmakologisch sind diese Verbindungen mit Ausnahme der des Quecksilbers nur wenig untersucht. Harnack<sup>1</sup> beobachtete nach intravenöser Injektion von Bleitriäthyl Benommenheit, also eine Wirkung, die auf die aliphatische Komponente zurückzuführen ist. Erst nach einiger Zeit zeigten sich Bleisalzwirkungen.

Mit Rücksicht auf die antiparasitären Eigenschaften der weiter unten zu besprechenden Quecksilberverbindungen ist Bleitriäthyl und Zinn-diäthylchlorid,  $\text{Sn}(\text{C}_2\text{H}_5)_2 \cdot 2\text{HCl}$ , bei der künstlichen Trypanosomeninfektion der Mäuse erprobt worden. Doch war der Erfolg ein negativer.<sup>2</sup>

Genauer sind die Quecksilberverbindungen untersucht, wie auch wegen der praktischen Verwendung von Quecksilbersalzen (zur Bekämpfung der Syphilis und zur Wund- und anderer Desinfektion) eine nicht unbedeutende Anzahl organischer Verbindungen dieses Metalls hergestellt ist.

Diese Produkte sind hauptsächlich der Tendenz zu verdanken, Verbindungen zu gewinnen, denen wohl die keimtötenden Eigenschaften der Quecksilbersalze anhaften, nicht aber ihre Nachteile, wie namentlich die Ätzwirkung auf die Gewebe und die zu massive Metallwirkung. Sie sind denn auch meist nur auf ihre antiseptischen und antiparasitären (vor allem spirilloziden) und allgemein giftigen Eigenschaften untersucht worden.

Sie zeigen eine um so geringere Quecksilberwirkung, je mehr und kompletter das Metall maskiert ist. Die Metallwirkung ist darum stärker dort, wo nur eine Valenz durch Kohlenstoff besetzt, die andere dagegen durch andere leichter abspaltbare Elemente, etwa Sauerstoff oder Halogen, abgesättigt ist, also bei Verbindungen vom Typus des oben erwähnten Alkylquecksilberhalogenids, resp. -hydroxyds. Sie fällt aus dort, wo beide

1) E. Harnack, Über die Wirkungen des Bleis auf den tierischen Organismus Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 9, 152 (1878).

2) R. Uhl, Arch. intern. de Pharmacodyn. et de Thérap. 23, 73 (1913).

Valenzen mit Kohlenstoff abgesättigt sind, resp. kommt nur dann zum Vorschein, wenn der organische Rest abgespalten oder zerstört ist. Je langsamer seine Loslösung bzw. Zerstörung im Organismus erfolgt, um so später kommt sie zum Vorschein.

Das Gebundensein an Kohlenstoff bedingt aber nicht etwa Giftlosigkeit. Auch mit Kohlenstoff völlig abgesättigtes Quecksilber kann sehr hohe Giftigkeit haben. Doch spielt dabei die Natur des organischen Parts eine bedeutsame Rolle. Diese kann sich freilich nur darauf beschränken, die Organotropie zu verändern. Jedenfalls handelt es sich aber um eine molekulare Wirkung, eine Wirkung des Komplexions.

Zum besseren Verständnis der Dynamik der organischen Quecksilberverbindungen und namentlich zum besseren Auseinanderhalten der Metallionen- und Komplexionenwirkung soll in Erinnerung gebracht werden, daß die Quecksilberionenvergiftung sich in Stomatitis und Salivation, starken blutigen Durchfällen (Enteritis) und Nierenentzündung kundgibt, denen Tod gewöhnlich unter Herz- und Gefäßlähmung folgt.

Merkurierte Verbindungen der Fettreihe sind bisher nur sehr wenige hergestellt und dynamisch geprüft worden.

Quecksilberdimethyl und Quecksilberdiäthyl sind enorm giftig. Schon die Einatmung der Dämpfe führt zum Tode.<sup>1</sup> Sie ergreifen vor allem das Zentralnervensystem und verursachen sensorische und psychische Störungen und aufsteigende motorische Lähmungen. Daran schließen sich in einer späteren Phase der Vergiftung als Wirkung der abgesprengten Quecksilberionen, Stomatitis, Salivation, Nephritis, Gastroenteritis und Herzlähmung. Bei chronischer Zufuhr prädominieren letztere Symptome.

0,01 g pro Körperkilo töteten einen Hund in kurzer Zeit.

Quecksilberdiäthyl stellt eine wasserhelle, sehr bewegliche, stark lichtbrechende, in Wasser unlösliche, in Alkohol schwer, in Äther leicht lösliche Flüssigkeit dar. S. P. 159°. Es verdampft schon bei gewöhnlicher Temperatur. Sp. Gew. 2,44. Es besitzt einen charakteristischen, unangenehmen, penetranten Geruch.

Durch den Eintritt von Karboxylgruppen in Quecksilberdiäthyl wird, wie wir das in ähnlichen Fällen schon oft gesehen haben, die Giftigkeit aufgehoben.

$\beta$ -Quecksilberdipropionsäure,  $\text{Hg} \begin{matrix} \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{COOH} \\ \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{COOH} \end{matrix}$ , ist so gut wie ungiftig. 0,3 g (= 0,17 g Quecksilber) pro Kilo Katze intravenös sind ohne physiologische Wirkung.<sup>2</sup> Durch die Karboxylgruppe wird die

1) P. Hepp, Über die Quecksilberäthylverbindungen und über das Verhältnis der Quecksilberäthyl- zur Quecksilbervergiftung, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 23, 91 (1887).

2) E. Fischer und J. v. Mering, Ber. d. deut. chem. Ges. 40, 388 (1907). — F. Müller, W. Schoeller und W. Schrauth, Zur Pharmakologie organischer Quecksilberverbindungen, Biochem. Zeitschr. 33, 381 (1911).

Neurotropie aufgehoben, womit die molekulare Wirkung des aliphatischen Körpers, die sich ja hauptsächlich gegen das Nervensystem richtet, verhindert wird. Da das Produkt sehr rasch aus dem Organismus ausgeschieden wird, kommt es, auch bei wiederholter Eingabe, im späteren Verlauf der Vergiftung nicht zu den Erscheinungen des Merkurialismus, das Metall ist im übrigen fest verankert, sogar Kochen mit Ammoniumsulfid spaltet es nicht ab.

In Übereinstimmung mit diesen Befunden steht die Tatsache, daß die Substanz sich bei menschlicher Lues als unwirksam erwiesen hat.<sup>1</sup> Lokal hat sie keine Ätzwirkung, sie fällt dementsprechend Eiweiß nicht und amalgamiert Kupfer und Gold nicht.

Äthylquecksilberhydroxyd,  $C_2H_5 \cdot Hg \cdot OH$ , ist entsprechend dem Umstände, daß nur eine Valenz organisch besetzt, die andere mit der leicht ersetzbaren Hydroxylgruppe verbunden ist, giftig und zwar wiegen die Symptome der ionalen Quecksilbervergiftung vor. Es verursacht Durchfall, Stomatitis, Nierenentzündung und hat lokale Ätzwirkung, auch auf die äußere Haut.

Es stellt eine farb- und geruchlose, ölige, in Wasser und Alkohol sehr leicht lösliche Flüssigkeit von ausgesprochen basischen Eigenschaften dar.

Die entsprechende Karbonsäure, Oxyquecksilberpropionsäure,<sup>1</sup>  
 $Hg \begin{matrix} \text{OH} \\ \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{COOH} \end{matrix}$ , ist trotz der Gegenwart eines Karboxyls giftig, wenngleich weniger als die vorerwähnte Substanz. Das hängt damit zusammen, daß seine Giftigkeit vorwiegend vom Quecksilber resp. von der labilen Deckung der einen seiner Valenzen durch Hydroxyl, wie auch beim vorerwähnten Körper, herrührt. 0,04 g (= 0,027 g Quecksilber) pro Kilo Katze, intravenös beigebracht, bewirken Benommenheit, starke Blutdrucksenkung, Atem- und Gefäßlähmung und Tod nach 20 Minuten.

Interessant ist der Vergleich zwischen der  $\beta$ -Quecksilberdipropionsäure und der Oxyquecksilberpropionsäure. Es kommt hier der ganze Unterschied zwischen der Dynamik des monoorganisch und diorganisch gebundenen Quecksilbers zum Vorschein.

Die Äthylquecksilbersalze, wie Äthylquecksilberchlorid,  $C_2H_5 \cdot Hg \cdot Cl$ , präsentieren ziemlich das gleiche Vergiftungsbild wie Quecksilberäthylhydroxyd. Sie zeigen die Wirkungen des ionalen Quecksilbers, wie auch die des Komplexions. Sie verursachen bei den Versuchstieren nach einem ziemlich langen Latenzstadium Erbrechen, Durchfall, Stomatitis, Lähmung der Hinterbeine und, als zerebrale Symptome, Tremor, Blindheit, Hyperästhesie des Gehörs und Wutausbrüche, schließlich Tod durch

1) W. Schrauth und W. Schoeller, Biochemische Untersuchungen über aromatische Quecksilberverbindungen, Biochem. Zeitschr. **32**, 509 (1911).



Herzlähmung. Bei der Sektion findet man Hyperämie der Magendarmschleimhaut mit Ecchymosierung und oberflächlichen Ulcerationen und Hyperämie der Leber und der Nieren. Bei chronischer Vergiftung zeigen sich Kalkablagerungen in den geraden Harnkanälchen.

Interessant sind die merkuriierten Fettsäuren, die durch Angliederung von Quecksilberhydroxyd an ungesättigte Säuren entstehen. So ist aus Zimtsäure, resp. ihrem Anhydrid, Phenyl- $\beta$ -methoxyl- $\alpha$ -oxyquecksilberpropionsäure, resp. ihr Anhydrid von der Zusammensetzung

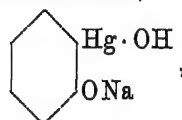
$C_6H_5 \cdot CH(O \cdot CH_3) \cdot CH(Hg) \cdot COO$ , hergestellt worden. Eine ähnliche Verbindung ist aus Ölsäure und anderen ungesättigten Ketten erhalten worden. Sie wirken wie die eben besprochenen Körper.

Weit zahlreicher sind die untersuchten aromatischen Quecksilberverbindungen.

Zunächst sollen solche, bei denen nur eine Valenz des Metalls organisch abgesättigt ist, besprochen werden. Sie zeigen, entsprechend dem schon mehrmals Gesagten, mehr ionale Quecksilberwirkung als die mit bisorganisch gebundenem Metall.

Wir wenden uns zunächst den Oxyquecksilberphenolverbindungen zu. Sie sind bisher nur auf ihre Giftigkeit gegenüber Mikroorganismen, ihre Desinfektionskraft, geprüft worden.<sup>1</sup>

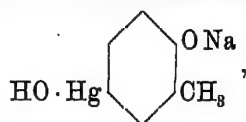
o-Oxyquecksilberphenolnatrium,



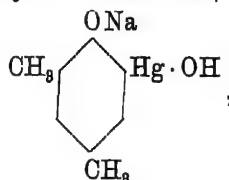
hat starkes baktericides Vermögen.

Durch den Eintritt von Methylgruppen in den Benzolkern wird die Wirksamkeit erhöht.

m-Oxyquecksilber-o-kresolnatrium,

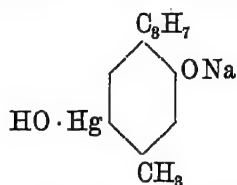


übertrifft die Methylverbindung, und das zwei Methylgruppen enthaltende Oxyquecksilber-1-, 3-, 4-xylenolnatrium,

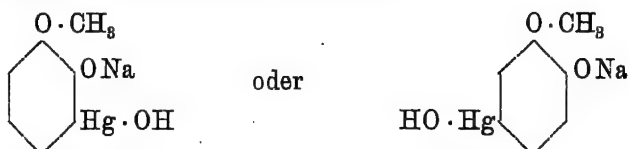


1) W. Schrauth und W. Schoeller, Über die Desinfektionskraft komplexer organischer Quecksilberverbindungen, III. Mitt. Merkuriierte Phenole, Zeitschr. f. Hygiene u. Infektionskrankheiten 82, 279 (1916).

übertrifft die Monomethylverbindung. — Ebenso stark wie das Xylenol-derivat wirkt das Oxyquecksilberthymolnatrium,



Einen etwas geringeren Einfluß hat der Eintritt einer Methoxylgruppe. Oxyquecksilberguajakolnatrium,

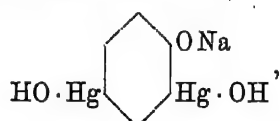


wirkt etwas schwächer als die Kresolverbindung.

Wir haben hier ähnliche Verhältnisse wie beim freien Phenol. Auch dort hat die Methylierung eine Verstärkung der Desinfektionskraft zur Folge.

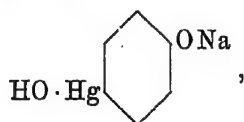
Der Eintritt einer zweiten Quecksilberhydroxylgruppe erhöht die Wirksamkeit.

Dioxyquecksilberphenolnatrium,

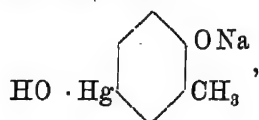


übertrifft die Monoxyquecksilberverbindung. Es hat sehr starkes antiseptisches Vermögen gegenüber den verschiedensten pathogenen Bakterien (Staphylokokken, Streptokokken, Diphtheriebazillen, Typhusbakterien). Es ist als Antiseptikum im Handel.<sup>1</sup>

Ein namhafter Unterschied besteht zwischen den Ortsisomeren. Das schon angeführte o-Oxyquecksilberphenolnatrium wirkt stärker als p-Oxyquecksilberphenolnatrium,

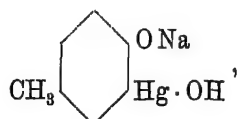


m-Oxyquecksilberkresolnatrium,

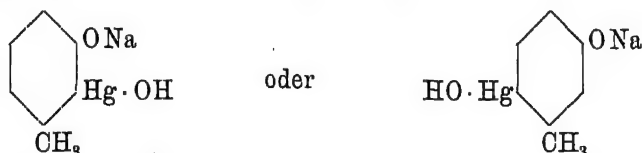


1) W. Schrauth und W. Schoeller, l. c. s. S. 729, Anm. 1.

übertrifft o-Oxyquecksilber-p-kresolnatrium,

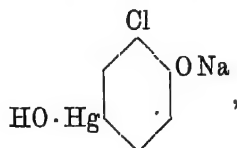


und Oxyquecksilber-m-kresolnatrium,



übertrifft alle beide.

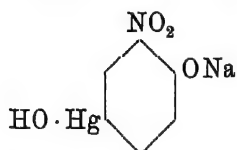
Noch stärker als die Alkylsubstitution wirkt die mit Chlor. Oxyquecksilber-o-chlorphenolnatrium,



übertrifft die Kresolverbindung. Es kommt in seiner baktericiden Kraft ungefähr dem Dioxyquecksilberphenolnatrium gleich, hat also eine beträchtliche Wirkung.

Es ist unter der Marke Providol als Antiseptikum in den Handel gekommen.<sup>1</sup>

Ebenso wirksam wie das Chlorderivat ist das Nitroprodukt, das Oxyquecksilber-o-nitrophenolnatrium,



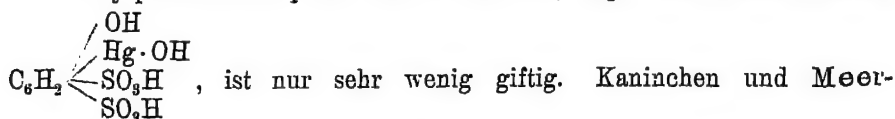
Es ist als Desinficiens unter der Marke Mercurophen im Handel.<sup>2</sup> An ihm hat man auch die Toxizität für höhere Wirbeltiere bestimmt. Sie ist sehr hoch. Es tötet weiße Mäuse in Gaben von 0,08 g pro Körperkilo subkutan und 0,008 g intravenös.

Durch den Eintritt saurer Gruppen in den Kern des Oxyquecksilberphenols wird, wie wir dies in ähnlichen Fällen schon gesehen haben, die Giftigkeit für höhere Tiere beträchtlich herabgesetzt.

1) W. Schranth und W. Schoeller, l. c. s. S. 729, Anm. 1.

2) J. F. Schamberg, J. A. Holmer, G. W. Raiziss und M. E. Trist, Sodium-oxy-mercury-ortho-nitrophenolate (Mercurophen), Journ. infect Diseases 24, 547 (1919).

Oxyquecksilberphenoldisulfosäure, resp. deren Dinatriumsalz,



schweinchen ertragen 0,25 g pro Kilo subkutan,<sup>1</sup> Hühner gehen erst bei 3 g (= 1,2 g Quecksilber) pro Kilo subkutan ein.<sup>2</sup> Dafür hat es aber starkes antiseptisches und Bakterienentwicklung hemmendes Vermögen.

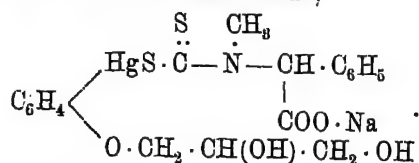
Es wurde als Antiseptikum unter der Marke Hermophenyl auf den Markt gebracht. Es ist leicht wasserlöslich und hitzebeständig, fällt Eiweiß nicht und reizt nicht lokal.

Unter der Bezeichnung Egol sind Quecksilberkaliumsalze der o-Nitrophenol-, resp. o-Nitrokresol- und o-Nitrothymol-p-sulfosäure (Phenegol, Kresegol, Thymegol) beschrieben und in den Handel gebracht worden.<sup>3</sup>

Da das Quecksilber darin angeblich vollständig maskiert ist, fragt es sich, ob es nicht direkt an den Kern gebunden ist. Sie sind leicht wasserlöslich, reizen nicht lokal, fällen Eiweiß nicht und sind sehr wenig giftig für höhere Wirbeltiere. Erst 2 g pro Kilo subkutan wirken tödlich. Sie haben starke baktericide Eigenschaften und wirken entwicklungshemmend noch in einer Verdünnung von 1:250.

Oxyquecksilberphenole, in denen das Phenolhydroxyl verschlossen ist, sind nur wenige untersucht. Eine solche Verbindung ist das Oxyquecksilberphenylglyzeryl,  $\text{C}_6\text{H}_4 \begin{cases} \text{Hg} \cdot \text{OH} \\ \text{O} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}(\text{OH}) \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{OH} \end{cases}$ . Es ist vorwiegend auf seine spirilloicide Kraft geprüft worden. Sie hat sich als ziemlich beträchtlich erwiesen.<sup>4</sup>

Eine andere ist ein kompliziertes Thioderivat, eine Verbindung eines phenylmethylaminoessigsäuren Natriums mit Glyzerylphenylätherquecksilberdithiokarbonat,



Es hat nur sehr schwache Wirkung bei experimenteller Kaninchensyphilis gezeigt.<sup>4</sup> Den Spirillen von Recurrensfieber gegenüber ist es wirkungslos.

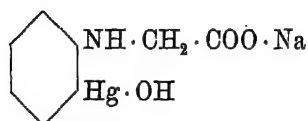
Oxyquecksilberaniline sind nur wenige untersucht. Ein solches ist Oxyquecksilberphenylglyzinnatrium,

1) A. Lumière, L. Lumière und J. Chevrotyer, Sur de nouveaux composés organométalliques de mercure, Comp. Rend. de l'Acad. des sciences 132, 145 (1901).

2) J. Abelin, l. c. s. S. 724, Anm. 1.

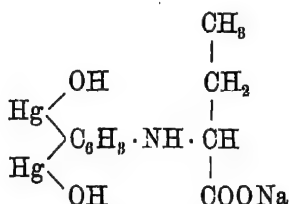
3) E. Gautrelet, Les égols, nouveaux antiseptiques généraux, Compt. Rend. de l'Acad. des Sciences 129, 113 (1899).

4) L. Launoy und C. Levaditi, Nouvelles recherches sur la thérapeutique mercurielle de la syphilis du lapin, Compt. rend. de l'Acad. des Sciences 153, 1520 (1911).



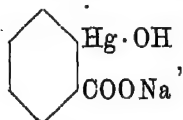
Es scheint bloß auf seine baktericide Kraft untersucht worden zu sein. Sie ist ziemlich groß.

Stärker ist die der im Benzolkern zwei Quecksilbergruppen enthaltenden Dioxyquecksilberphenyl- $\alpha$ -aminobuttersäure (als Natriumsalz)



Eingehend sind die Quecksilberverbindungen der Benzoesäure und ihrer Derivate untersucht worden.

Oxyquecksilberbenzoesaures Natrium,<sup>1</sup>



ist trotz seiner Karboxylgruppe noch ziemlich giftig. 0,03 g (= 0,017 g Quecksilber) pro Kilo intravenös töten Katzen unter Atemlähmung und Herzschiidigung.<sup>2</sup> Kleinere Mengen oder die gleichen bei langsamer Zufuhr, rufen allgemeine zentrale Übererregbarkeit mit Betäubung und anfallsweise auftretenden Krämpfen des ganzen Körpers und Erbrechen hervor. Bei Subkutanzufuhr beträgt die Dosis tolerata für das Kaninchen 0,023 g (= 0,013 g Quecksilber), d. h. es ist auf Quecksilber berechnet achtmal weniger giftig als Sublimat.<sup>3</sup> Dabei ist seine Desinfektionskraft sehr groß. Es steht bei gleicher Konzentration nicht hinter dem Sublimat zurück.

Durch Kernsubstitution läßt sich die Wirksamkeit des oxyquecksilberbenzoesauren Natriums beträchtlich modifizieren.<sup>3</sup> Dabei kommt es auf die Natur des Substituenten an, nach welcher Richtung die Modifikation erfolgt, auch die Stellung am Ring hat einen Einfluß. Damit

1) W. Schrauth und W. Schoeller, Über die Desinfektionskraft komplexer organischer Quecksilberverbindungen. I. Aromatische Quecksilberkarbonsäuren, Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. 66, 497 (1910).

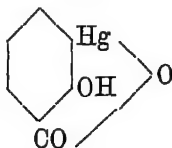
2) F. Müller, W. Schoeller und W. Schrauth, l. c. S. 727, Anm. 2.

3) W. Schoeller und W. Schrauth, Über die Desinfektionskraft komplexer organischer Quecksilberverbindungen. I. Aromatische Quecksilberkarbonsäuren, II. Mitteil. Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. 70, 24 (1912).

ist die Bedeutung des organischen Restes für den dynamischen Effekt der Quecksilberverbindung gezeigt.

Durch Einführung einer Hydroxylgruppe in den Kern in Orthostellung zum Karboxyl wird die Giftigkeit für höhere Tiere erhöht, die für Mikroorganismen dagegen herabgesetzt.

o-oxyquecksilbersalizylsaures Natrium, resp. sein Anhydrit, o-Oxyquecksilbersalizylsäure („Salizylquecksilber“),<sup>1</sup>



ist giftiger als die entsprechende Benzoessäureverbindung. Es tötet Katzen in Gaben von 0,019 g (= 0,010 g Quecksilber) pro Kilo intravenös, Kaninchen in solchen von 0,01 g intravenös und 0,05 g subkutan.

Bei Zufuhr geringerer Mengen beobachtet man eine namhafte Schädigung der Atem- und Herztätigkeit bei zeitweise Ausbleiben beider.

Für das Kaninchen und die Ratte ist die Dosis tolerata 0,014 g (= 0,007 g Quecksilber) pro Kilo subkutan, die des Sublimats ist 0,0015 g Quecksilber, womit gesagt ist, daß es rund viermal weniger giftig ist als Sublimat.

Seine Desinfektionskraft ist um ein Vieles schwächer als die der entsprechenden Benzoessäureverbindung.<sup>2</sup> Bei der relativ hohen Giftigkeit läßt sich daher keine starke spirochätocide Wirkung erreichen.

Es wurde eine Zeitlang zur Behandlung der Syphilis (in Subkutaninjektion ölgiger Suspensionen verwendet<sup>3</sup>), für die es sich leidlich bewährte,<sup>4</sup> wurde aber durch besser wirkende Präparate verdrängt.

Salizylquecksilber hat den Nachteil wasserunlöslich zu sein. Wohl ist es in starker Verdünnung in Kochsalz und noch leichter in Alkalien löslich. Doch sind diese Lösungen schmerzhaft bei der Injektion.

Man hat es darum zur besseren Verwendbarkeit in der Therapie in Doppelsalzenform übergeführt. Ein solches Präparat ist das Enesol, ein saurer Salizylsäureester der Arsensäure, in dem die drei Hydroxylgruppen durch Quecksilber ersetzt sind. Es ist weniger giftig als Salizylquecksilber, wofür wohl die Festigkeit der Bindung des Quecksilbers am Kohlenstoffatom von Bedeutung ist. Außerdem wird damit ein weiteres spirochätocides Agens, die Arsensäure, eingeführt.

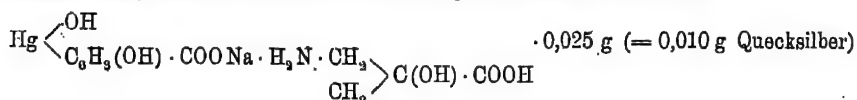
1) Es wird vielfach als Quecksilbersalz der Salizylsäure bezeichnet. Wie Dimroth [Ber. d. deut. chem. Ges. 35, 2853 (1902)] gezeigt hat, handelt es sich jedoch um eine aromatische Quecksilberverbindung, indem das Metall an den Ring gebunden ist.

2) W. Schoeller und W. Schrauth, l. c. s. S. 733, Anm. 3.

3) Wellander, Über die Behandlung der Syphilis mit Injektionen von Thymol- und Salicylquecksilber, Arch. f. Dermatol u. Syph. (1889) Nr. 4.

4) Döhring, Über die Wirkung und Resorption von Quecksilberpräparaten, insbesondere des Kontraluesins, Deut. med. Wochenschr. (1915) 75.

Ein anderes wasserlösliches Präparat ist das Asurol, das Doppelsalz des oxyquecksilbersalizylsauren Natriums mit aminooxyisobuttersaurem Natrium.<sup>1</sup>



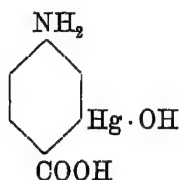
pro Kilo intravenös verabreicht töten eine Katze.

Ein weiteres Handelspräparat ist das Embarin, ein oxyquecksilbersalizylsulfosaures Natrium, dessen Wasserlöslichkeit der Angliederung eines Sulfosäurerestes zu verdanken ist.

Es mag erwähnt werden, daß Salizylquecksilber sehr leicht löslich in Piperazin ist und in dieser Form namentlich zu Versuchszwecken am Tier verwendet werden kann.<sup>2</sup>

Die Einführung einer Aminogruppe in den Kern der Benzoesäure hat denselben Effekt wie die einer Hydroxylgruppe. Sie erhöht die Giftigkeit gegenüber den höheren Wirbeltieren und schwächt die baktericide Kraft.

o-Oxyquecksilber-p-aminobenzoessäure, [Oxyquecksilber-anthranilsäure (als Natriumsalz)]



hat die gleiche Toxizität wie die Salizylsäureverbindung. Die geringste tödliche Dosis beträgt für die Katze 0,019 g (= 0,010 g Quecksilber) pro Kilo intravenös, für das Kaninchen 0,1 g pro Kilo subkutan.<sup>3</sup>

Es bewirkt im Tierexperiment bei toxischen Gaben tiefe Blutdrucksenkung, allgemeine Erregbarkeitssteigerung und starke Reizung des Atemzentrums, was wohl auf den Aminogehalt zurückzuführen ist. Die Anilinwirkung, die somit durch die Karboxylgruppe aufgehoben wird, wird durch das Quecksilber wieder manifest gemacht. Der Tod tritt durch die für alle Quecksilberverbindungen typische Gefäß- und Herzlähmung ein.<sup>4</sup>

Die Desinfektionskraft entspricht der des Salizylquecksilbers, ist also geringer als die der nicht substituierten Benzoesäureverbindung.<sup>5</sup>

1) W. Schoeller und W. Schrauth, Zur Synthese des Asurol, Therap. Monatsh. (1909) 631. — A. Neisser, Asurol, ein neues Quecksilbersalz zur Syphilisbehandlung, ebenda (1909) 627.

2) F. Blumenthal und K. Oppenheim, Über aromatische Quecksilberverbindungen, III. Biochem. Zeitschr. 57, 261 (1913).

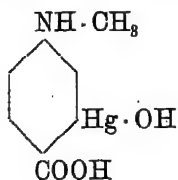
3) W. Schoeller und W. Schrauth, l. c. s. S. 733, Anm. 3. — F. Blumenthal und K. Oppenheim, l. c. s. Anm. 2.

4) F. Müller, W. Schoeller und W. Schrauth, l. c. s. S. 727, Anm. 2.

5) W. Schöller und W. Schrauth, l. c. s. S. 733, Anm. 3.

Durch Methylierung der Aminogruppe werden, wie wir das auch für andere Anilinderivate kennen gelernt haben, die dynamischen Eigenschaften verstärkt. Die Verstärkung wächst mit der Anzahl der eingetretenen Methylgruppen.

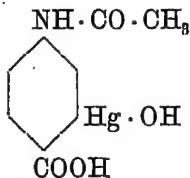
o-Oxyquecksilber-p-N-methylaminobenzoessäure,



übertrifft an Giftigkeit gegenüber den höheren Wirbeltieren, wie auch den Mikroorganismen die Anthranilsäureverbindung und die zweifach N-methylierte Verbindung, die o-Oxyquecksilber-p-N-dimethylaminobenzoessäure, übertrifft das Monomethylderivat.

Die dynamischen Eigenschaften werden dagegen geschwächt durch Acidylung der Aminogruppe, wie auch Anilin durch N-Acetylierung weniger toxisch wird.

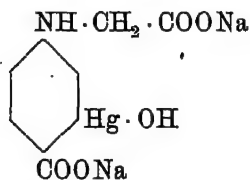
o-Oxyquecksilber-p-acetylaminobenzoessäure<sup>1</sup> (als Natriumsalz)



ist nur wenig giftig. Auch ihre Desinfektionskraft ist weit geringer als die des nicht N-acetylierten Produktes.

Ihr Natriumsalz ist unter der Marke Toxynon patentiert worden.

Auch Oxyquecksilber-p-N-glyzinaminobenzoessäure,



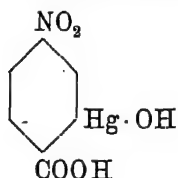
ist (in Form ihres Natriumsalzes) antiseptisch nur schwach wirksam.

Die Einführung einer Nitrogruppe in Parastellung zum Karboxyl in die Benzoessäureverbindung hat ungefähr den gleichen Effekt wie die einer Aminogruppe.

1) F. Blumenthal und K. Oppenheim, l. c. s. S. 735, Anm. 2.



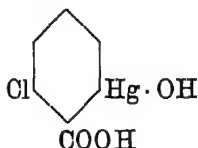
## o-Oxyquecksilber-p-nitrobenzoesäure,



kommt in ihrer Wirksamkeit der Anthranilsäureverbindung gleich. Dieser Effekt wird uns verständlich, wenn wir uns vergegenwärtigen, daß die Nitrogruppe im Organismus zur Aminogruppe reduziert wird.

Im Gegensatz zu den erwähnten Substituenten verstärkt die Einführung von Halogen (Chlor)<sup>1</sup> in den Benzolring in Orthostellung zum Karboxyl die dynamischen Eigenschaften der Oxyquecksilberbenzoesäure.

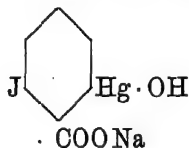
## oxyquecksilber-o-chlorbenzoesaures Natrium,



(in Form seines Doppelsalzes mit Aminooxyisobuttersäure [zur Förderung seiner Löslichkeit<sup>2)</sup>] tötet eine Katze in einer Menge von 0,03 g (= 0,010 g Quecksilber). Seine Giftigkeit entspricht der des Salizylquecksilbers. Auch die Desinfektionskraft ist größer als die der chlorfreien Verbindung. Sie ist sehr erheblich, sie übertrifft die des Sublimats. Dieser Befund stimmt überein mit den Beobachtungen am freien Phenol. Chlorphenol hat, wie wir gesehen haben, stärkere baktericide Kraft als Phenol.

Jod hat den gegenteiligen Effekt auf die Giftigkeit gegenüber höheren Wirbeltieren, erhöht aber gleichfalls, wenn auch weniger als Chlor, die Desinfektionskraft.

## oxyquecksilber-o-jodbenzoesaures Natrium,



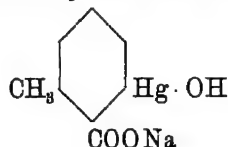
(in Form seines Doppelsalzes mit Aminooxyisobuttersäure) ist für höhere Wirbeltiere weniger giftig als die jodfreie Verbindung. Die tödliche Dosis beträgt etwa 0,07 g (= 0,024 g Quecksilber) pro Kilo Katze intravenös. Gegenüber Mikroorganismen ist sie größer. Sie steht der Chlorverbindung etwas nach.

1) W. Schrauth und W. Schoeller, l. c. s. S. 733, Anm. 1 und 3.

2) Vgl. Asurol.

Die Einführung einer Methylgruppe in den Kern der Benzoesäureverbindung vermindert ihre Giftigkeit gegenüber höheren Tieren, erhöht aber die gegenüber Mikroorganismen.

oxyquecksilber-o-toluylsaures Natrium,

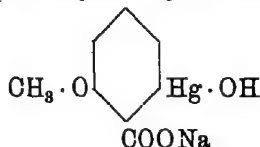


(in Form seines Doppelsalzes mit Aminoxyisobuttersäure) tötet eine Katze bei etwa 0,035 g (= 0,017 g Quecksilber) pro Kilo. intravenös. Die Dosis tolerata für Kaninchen bei subkutaner Zufuhr beträgt 0,051 g (= 0,025 g Quecksilber) pro Kilo. Die Substanz ist somit etwa 17mal weniger giftig als Sublimat auf das Quecksilber berechnet. Seine Desinfektionskraft kommt der der o-Chlorverbindung gleich.

Die Verbindung ist als Antiseptikum unter der Marke Afridol in den Handel gekommen.

Auch in der Salizylsäurereihe macht sich ein günstiger Einfluß der Methylgruppe bemerkbar. Das Natriumsalz der Oxyquecksilber-o-kresotinsäure,  $\text{Hg} \begin{array}{l} \text{OH} \\ \diagdown \\ \text{C}_6\text{H}_3(\text{CH}_3)(\text{OH}) \cdot \text{COOH} \end{array}$ , wirkt stärker antiseptisch als das der Oxyquecksilbersalizylsäure.

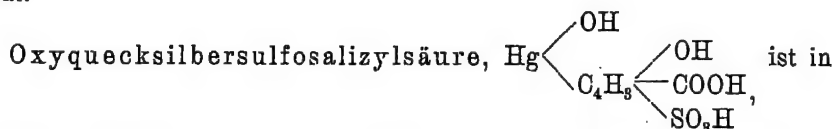
Wie die Methylverbindung verhält sich das Methoxyderivat. oxyquecksilber-o-oxymethylbenzoesaures Natrium,



zeigt etwas geringere Giftigkeit gegenüber den höheren Wirbeltieren als die oxymethylfreie Verbindung, dagegen größere gegenüber den Mikroorganismen. Seine Desinfektionskraft kommt der der o-Chlorverbindung gleich.

Etwas schwächer ist die Desinfektionskraft des oxyquecksilber-p-methoxybenzoesauren Natriums.

Die Einführung einer Sulfogruppe in den Ring der Benzoesäureverbindung setzt die Wirksamkeit herab, wie die Sulfogruppe stets dynamisch schwächend wirkt. Nachgewiesen ist dies für das Salizylsäurederivat.

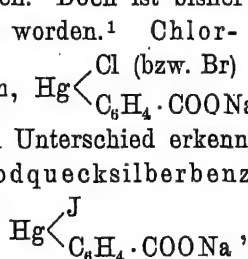


Gaben, die 0,06 g Quecksilber pro Kilo entsprechen, bei subkutaner Dar-

reichung auf Kaninchen wirkungslos. Auch die Desinfektionskraft ist gering; sie steht hinter der der Salizylsäureverbindung beträchtlich zurück.

Kommen wir wieder auf die Oxyquecksilberbenzoesäure zurück.

Durch den Vertausch der dem Quecksilber anhaftenden Hydroxylgruppe gegen andere einwertige negative Gruppen oder Elemente (Halogene; einen Cyan- oder Thiosulfatrest) können die dynamischen Eigenschaften modifiziert werden. Doch ist bisher so gut wie nur auf die Desinfektionskraft geachtet worden.<sup>1</sup> Chlor- und bromquecksilberbenzoesaures Natrium,  $\text{Hg} \begin{smallmatrix} \text{Cl} \\ \text{C}_6\text{H}_4 \end{smallmatrix} \cdot \text{COONa}$ , lassen in ihrem antiseptischen Vermögen keinen Unterschied erkennen im Vergleich zur Oxyquecksilberverbindung, jodquecksilberbenzoesaures Natrium,



steht etwas hinter ihm zurück.

Wohl wird aber die Giftigkeit gegenüber höheren Tieren bedeutend erhöht bei der gleichartigen Substituierung in der Salizylsäurereihe.

Bromquecksilbersalizylsäure,  $\text{Hg} \begin{smallmatrix} \text{Br} \\ \text{C}_6\text{H}_3 \end{smallmatrix} \begin{smallmatrix} \text{OH} \\ \text{COOH} \end{smallmatrix}$ , ist weit toxi-

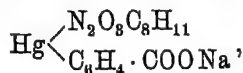
scher als die nicht bromierte Verbindung. Sie kommt bei Zugrundelegung gleicher Quecksilberwerte dem Sublimat an Giftigkeit gleich. Die tolerierte Dosis beträgt für Kaninchen 1,6 mg Quecksilber pro Kilo Gewicht subkutan.

Gleiches gilt für Jodquecksilbersalizylsäure,  $\text{Hg} \begin{smallmatrix} \text{J} \\ \text{C}_6\text{H}_3 \end{smallmatrix} \begin{smallmatrix} \text{OH} \\ \text{COOH} \end{smallmatrix}$ .

Dosis tolerata: 1,5 mg Quecksilber pro Kilo Kaninchen subkutan.<sup>2</sup>

Die Giftigkeit des cyanquecksilberbenzoesauren Natriums,  $\text{Hg} \begin{smallmatrix} \text{CN} \\ \text{C}_6\text{H}_4 \end{smallmatrix} \cdot \text{COONa}$ , ist für Warmblüter ziemlich die gleiche wie für die Oxyquecksilberverbindung. Die Dosis minima letalis beträgt 0,03 g (= 0,017 g Quecksilber) pro Kilo Katze intravenös.<sup>2</sup>

Auch veronalquecksilberbenzoesaures Natrium,



in dem ein Veronalrest an Quecksilber gebunden ist, kommt ihr ungefähr gleich.

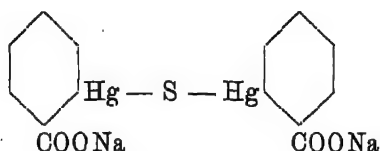
Schwächer wirkt die Thiosulfatverbindung. Die geringste tödliche Dosis beträgt für natriumthiosulfatquecksilberbenzoesaures Na-

1) W. Schrauth und W. Schoeller, l. c. s. S. 733, Anm. 1.

2) F. Müller, W. Schoeller und W. Schrauth, l. c. s. S. 727, Anm. 2.

trium,  $\text{Hg} \begin{matrix} \text{S}_2\text{O}_5\text{Na} \\ \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{COONa} \end{matrix}$ , bei der Katze 0,055 g (= 0,023 g Quecksilber) pro Kilo intravenös.<sup>1</sup> Seine Desinfektionskraft ist beinahe Null.

Das gleiche gilt für das schwefelquecksilberbenzoesaure Natrium,



in welchem das Quecksilber gleichfalls mit einer Valenz an Schwefel gebunden ist.

Fragen wir uns, worauf der Unterschied in der Wirksamkeit dieser Präparate beruht, so muß die Antwort zweifellos dahin lauten, daß der Grund dafür zu einem großen Teil in der Verschiedenheit der Affinitätsgröße der einzelnen Reste oder Elemente, die an der zweiten Valenz des Quecksilbers haften, zu suchen ist. Bei relativ schwacher Affinität, wie sie der Hydroxylgruppe eigen ist, bleibt noch ein Restbetrag an chemischer Energie übrig, der sich in der Wirkung auf die lebende Zelle geltend macht. Bei dem stark affinitiven Jod, Cyan- oder Veronalrest sinkt die Wirksamkeit im selben Verhältnis, wie die Affinität des Quecksilbers durch diese Reste beansprucht wird. Bei der Schwefelverbindung tritt diese Erscheinung noch deutlicher zutage, und bei der Kohlenstoffbindung, von der sogleich die Rede sein wird, welche die stabilste ist, die das Metall einzugehen vermag, ist keine Restaffinität mehr vorhanden.

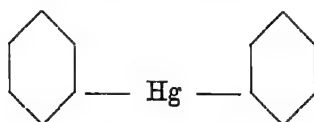
Die Unterschiede in der Wirksamkeit zwischen Ortsisomeren (bei verschiedener Ortssubstitution am Benzolring) sind vielleicht so zu erklären, daß die Verschiedenheit der Ortssubstitution einen verschieden starken Einfluß auf die Festigkeit der Bindung des Quecksilbers hat oder aber es wird die Organotropie verschiedenartig beeinflusst.

Die Tatsache der Inkongruenz zwischen der Giftigkeit für höhere Tiere und der für Mikroorganismen steht nicht einzig da, wir haben auch in anderen Reihen — bei den Arsenverbindungen — Ähnliches kennen gelernt. Auch hier handelt es sich im Grunde um Veränderungen in der Tropic, in letzter Linie also um solche in den Resorptionsverhältnissen.

Wir kommen jetzt auf mit beiden Valenzen des Quecksilbers an Kohlenstoff gebundene aromatische Verbindungen zu sprechen. Sie sind, wie wir schon erwähnt haben, die stabilsten.

1) W. Schrauth und W. Schoeller, l. c. s. S. 733, Anm. 1.

Die einfachste ist Diphenylquecksilber,

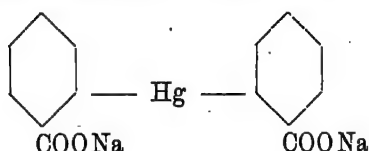


Es ist äußerst giftig, gleich den aliphatischen Quecksilberverbindungen. Doch rührt die Giftigkeit, um das nochmals zu betonen, nicht von abgespaltenem Quecksilber her, sondern es handelt sich um eine molekulare Wirkung. Das Metall ist sehr fest gebunden und spaltet sich im Organismus nur sehr langsam ab.

Die Verbindung reagiert nicht mit Schwefelwasserstoff oder Schwefelammonium, weder in der Kälte, noch in der Wärme. Auch amalgamiert sie Metall (Kupfer oder Gold) nicht.

Durch den Eintritt je einer Karboxylgruppe in die beiden Benzolkerne wird die Giftigkeit beinahe aufgehoben.

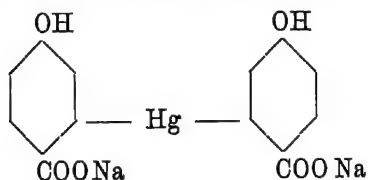
o-quecksilberdibenzoesaures Natrium,



ist so gut wie ungiftig. 0,33 g (= 0,137 g Quecksilber) pro Kilo Katze intravenös verursachen den Tod nicht. Auch hat es keine Desinfektionskraft und ist in vivo ohne spirillocide Wirkung.<sup>1</sup> Das Quecksilber wird im Organismus nicht abgespalten. Die Verbindung geht in den Harn über bevor sie zersetzt wird.

Durch Einführung je einer Oxygruppe in Parastellung zum Karboxyl wird das Produkt giftiger und erhält auch spirillocide Wirkung.

o-Quecksilber-p-p'-dioxybenzoesäure,



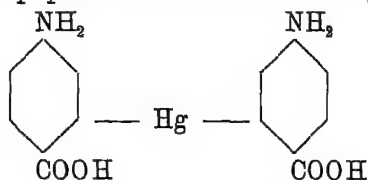
ist für höhere Tiere ziemlich giftig. 0,1 g pro Kilo subkutan töten eine weiße Ratte in einigen Tagen.<sup>2</sup> Es hat namhafte spirillocide Kraft.

Durch Ersatz der Hydroxyle durch Aminogruppen wird die Giftigkeit herabgesetzt.

1) W. Schrauth und W. Schoeller, l. c. s. S. 728, Anm. 1 und S. 733, Anm. 1.

2) F. Blumenthal und K. Oppenheim, Über aromatische Quecksilberverbindungen II. Biochem. Zeitsch. **39**, 50 (1912). — Dieselben, l. c. s. S. 735, Anm. 2.

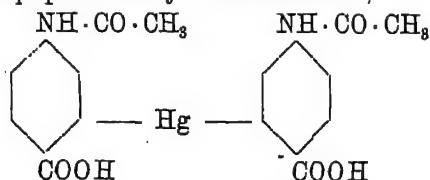
## o-Quecksilber-p-p'-diaminobenzoessäure,



ist für Kaninchen und Ratten relativ wenig giftig. Sie vertragen 0,5 g pro Kilo subkutan ohne Schaden.<sup>1</sup> Auf die Darmschleimhaut wirkt es nicht reizend, hat auch keine Ätzwirkung bei subkutaner und intramuskulärer Zufuhr. In vitro wirkt es nicht antiseptisch<sup>2</sup> und auch im Organismus vermag es Spirochäten nur schwer, nach oft wiederholter Einspritzung sehr hoher, beinahe an die tödlichen Gaben herannahenden Mengen abzutöten.

Die Giftigkeit läßt sich abschwächen durch N-Acetylierung.

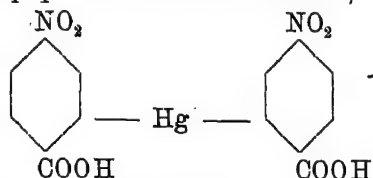
## o-Quecksilber-p-p'-diacetylbenzoessäure,



steht in seiner Wirkungskraft hinter der acetylfreien Verbindung zurück.

Durch Ersatz der Aminogruppe durch Nitrogruppen wird die Wirksamkeit verstärkt.

## o-Quecksilber-p-p'-dinitrobenzoessäure,



ist giftiger für höhere Tiere als die Aminoverbindung. Kaninchen vertragen in refracta dosi innerhalb einiger Tage 0,5 g pro Kilo subkutan. Für Hühner ist die tödliche Gabe 1,5—2 g pro Kilo subkutan.<sup>3</sup>

Sie hat bei subkutaner Beibringung ziemlich starke spirochatocide Wirkung,<sup>4</sup> bei intravenöser soll sie schwächer sein. Bei der Hühner-

1) F. Blumenthal, Biochemische Untersuchungen über aromatische Quecksilberverbindungen, I. Mitteil. Biochem. Zeitschr. 32 59 (1911). — Derselbe, Chemotherapeutische Probleme, Deut. med. Wochenschr. (1912) 543.

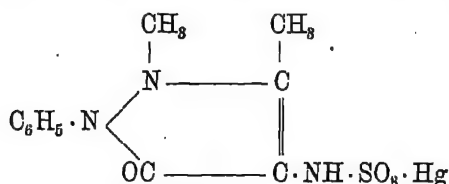
2) W. Schrauth und W. Schoeller, l. c. s. S. 729, Anm. 1.

3) J. Abelin, l. c. s. S. 724, Anm. 1.

4) L. Launoy und C. Levaditi, l. c. s. S. 732, Anm. 4. — F. Blumenthal, Über die Behandlung der experimentellen Kaninchensyphilis mit aromatischen Quecksilberdikarbonsäuren, Mediz. Klinik. (1911) 1506.

spirillose hat sie sich nur in sehr großen, der tödlichen Gabe sich nähernden Mengen (1 g pro Kilo) als wirksam erwiesen.<sup>1</sup>

Als außerordentlich wirksam gegen Hühnerspirillose hat sich Dimethylphenylpyrazolonsulfaminoquecksilber,



erwiesen, ein Pyramidon, in dem ein Aminwasserstoff durch einen Quecksilbersulfosäurerest ersetzt ist. Für höhere Wirbeltiere ist es nur sehr wenig giftig.<sup>1</sup> So wirkt es bei Hühnern erst in sehr hohen Dosen (3 g pro Kilo subkutan) letal. In solchen von 2 g zeigen sie keine Reaktion.<sup>2</sup> Kaninchen sind empfindlicher. 0,1 g pro Kilo wirken bei intramuskulärer Injektion tödlich nach anhaltender Diarrh e, was auf eine Quecksilberwirkung zurückzuführen ist.

Die Substanz stellt kein organisches Präparat in dem definierten Sinne dar und ist hier nur wegen ihrer geringen Giftigkeit angeführt worden. Das Quecksilber ist darin nicht fest gebunden. Konzentrierte Natronlauge und Schwefelammonium f llen es momentan aus. Damit stimmt wohl seine Wirksamkeit gegenüber Mikroorganismen, nicht aber seine geringe Giftigkeit gegenüber höheren Tieren überein.

Außer den erwähnten sind noch andere Metalle in ihren Komplexverbindungen auf ihre Wirksamkeit gegenüber Mikroorganismen und Tumoren geprüft worden. Da es sich nicht um organische Verbindungen handelt, sollen diese Befunde hier nicht berücksichtigt werden.

Zu den Additionsverbindungen sind auch solche von Salvarsan und anderen organischen Arsenverbindungen mit Quecksilber-, Silber-, Gold-, Kupfer- und anderen Salzen zu rechnen. Wir erwähnen bloß die Tatsache. Eine nähere Besprechung gehört nicht hierher, da es sich um Metallionenwirkungen handelt.

Goldcyanverbindungen wirken auf Tuberkelbazillen in einer Verdünnung von 1:2000000 noch entwicklungshemmend. Im Tierversuch haben sie sich jedoch nicht bewährt, ebensowenig wie Kaliumcyanid. Es scheint, als ob die Gegenwart von Eiweißkörpern die Desinfektionskraft im Serum hemme.

1) W. Koll , E. Rothermundt und S. Peschi , Untersuchungen über die Wirkung von Quecksilberpräparaten auf Spirochätenkrankheiten, Deut. med. Wochenschr. (1912) 1582.

2) J. Abelin, l. c. s. S. 724, Anm. 1.

Die dem Goldcyan zugeschriebene therapeutische Wirkung scheint nicht dem Goldcyan als solchem zuzukommen, sondern wahrscheinlich dem kolloidalen Golde, das im Organismus durch Zersetzung des Goldcyans entsteht.<sup>1</sup>

In neuerer Zeit haben auf die Empfehlung von Sazerac und Levaditi auch Wismutpräparate Eingang in die antiluetische Therapie gefunden. Auch hier werden durchweg Wismutsalze bzw. metallisches Wismut verwendet. Über Wirkungen organischer Wismutverbindungen ist nichts bekannt. Nach dem Verhalten der angeführten Quecksilberverbindungen wie auch der organischen Metalloid- (Jod-, Arsen-, Antimon-) Verbindungen ist zu erwarten, daß in allen derartigen Derivaten die Metallwirkung als Grundeigenschaft erhalten bleibt, mit der Abweichung, daß ihnen die dem Kohlenstoffrest innewohnende Tropic verliehen wird. Es liegt hier noch ein ungeheures Brachland vor uns.

---

1) Dermatologische Zeitschr. 22, 10 (1915).



# Anhang

---

## Die Veränderungen der Kohlenstoffverbindungen im Organismus

### a) Allgemeiner Teil

Wir haben in der Einleitung dargetan, daß der Wirksamkeitsentfaltung der dem Organismus einverleibten oder sonstwie auf ihn einwirkenden Substanzen eine chemische Reaktion mit den Körperbestandteilen vorausgeht. Stoffe, die chemisch untätig bleiben, sind in der Regel wirkungslos. Eine Ausnahme machen diejenigen Substanzen, welche durch bloßen Kontakt wirken. Sie sind aber bei weitem in der Minderheit.

Aus dieser Vorstellung heraus erhellt, daß für die Vertiefung unseres Verständnisses der pharmakologischen Wirkungen die Kenntnis der Umsetzungen, welche die chemischen Substanzen im lebenden Organismus durchmachen, von großer Bedeutung ist. Ein volles Verständnis wird uns überhaupt erst dann werden, wenn wir die ganze Kette, der jeder Wirkung zugrunde liegenden Umsetzungen restlos kennen. Von einer solchen Erkenntnis sind wir freilich noch weit entfernt. Sie wird überdies nur dann möglich sein, wenn der gesamte Metabolismus uns klar vor Augen liegt, und auch von diesem Ziel trennt uns noch ein weiter Weg. Trotz dieser Unzulänglichkeiten wird aber das chemische Verhalten der dem Körper einverleibten Substanzen auch für unser derzeitiges Verständnis wie auch für jedes weitere Eindringen in diese noch dunklen Gebiete von hohem Nutzen sein.

Diese Vorstellung wird uns ohne weiteres verständlich, für jene Fälle, deren wir im Laufe der Darlegungen oftmals begegnet sind, wo der einverleibte Stoff nicht als solcher wirkt, sondern erst ein aus ihm unter dem Einfluß des Gewebsschemismus entstandenes Produkt.

Vollends ganz unerläßlich ist uns die Kenntnis der Umsetzungen dort, wo eine Substanz eine Wirkung ausübt, die mit ihrem chemischen Charakter *in vitro* unvereinbar ist. So gibt es Substanzen, die im Organismus oxydierende Eigenschaften haben, während sie *in vitro* reduzierend wirken. Hydrochinon oxydiert z. B. den roten Blutfarbstoff und bildet aus ihm Methämoglobin, während es *in vitro* reduzierend wirkt. Der Grund für dieses abnorme Verhalten liegt darin, daß es sich

im Organismus zunächst zu Chinon oxydiert, das dann seinerseits oxydierend wirkt.

Die Zuziehung der Kenntnis der endosomatischen Umsetzungen hat uns in manchen Fällen nicht nur die Einsicht in die Dynamik der Stoffe erleichtert, sondern auch ermöglicht, viele Beobachtungstatsachen in ein einheitliches Licht zu bringen und das Verständnis zu vereinfachen. Ich verweise auf in der Einleitung bereits Gesagtes hin.

Im Folgenden sollen die Veränderungen, welche die chemischen Substanzen im Körperchemismus durchmachen, in gedrängter Form dargelegt werden. Diese Darlegung beansprucht keineswegs erschöpfend zu sein. Sie soll mehr wegleitende und richtunggebende Bedeutung haben. Es soll auch nicht auf Diskussionen eingetreten, sondern es sollen mehr nur die Tatsachen und Schlüßergebnisse angeführt werden.

Da die Darstellung nicht zum Hauptgegenstand dieses Werkes gehört, sondern mehr eine Ergänzung ist, so sind die Literaturhinweise zwecks Raumersparnis weggelassen.

In einem allgemeinen Teil sollen die verschiedenen Arten der chemischen Reaktionen dargelegt werden, die den Stoffwechsel charakterisieren, in einem speziellen die verschiedenen Stoffgruppen in der gleichen Reihenfolge durchgegangen, in der sie in diesem Werke besprochen wurden.

Die chemischen Reaktionen, denen die dem lebenden Organismus zugeführten Stoffe unterliegen, sind mannigfacher Natur. Einen bedeutenden Raum nimmt die Oxydation ein. Diese verläuft aber nicht, wie auch alle anderen Reaktionen, nach denselben Prinzipien wie außerhalb des Organismus. Der Grund hierfür liegt darin, daß die agierenden Kräfte in den lebenden Geweben andere sind als außerhalb derselben. Durchweg sind es Enzyme, Katalysatoren, Stoffe, die ohne eingreifende und die Umgebung schädigende Hilfsmittel die stärksten Veränderungen herbeizuführen im Stande sind. Charakteristisch für sie ist, daß sie auf ganz bestimmte Vorgänge eingestellt sind, d. h. nur ganz bestimmte Atomgruppen angreifen, während sie andere, nur wenig von ihnen abweichende unberührt lassen. Über die Natur der Enzyme sind wir zunächst noch ebenso wenig orientiert, wie über ihre nähere Wirkungsart.

Neben der Oxydation beobachtet man Reduktion, Hydrolyse, Dehydrierung, Desaminierung, Entalkylierung, Dekarboxylierung.

Von diesen Prozessen können sich mehrere an einem und demselben Stoff abspielen. Z. B. wird Nitrobenzaldehyd an der Aldehydgruppe oxydiert und an der Nitrogruppe reduziert. Nitrobenzol wird am Ring oxydiert und an der Nitrogruppe reduziert.

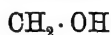
Neben diesen, auf den Abbau hinzielenden Vorgängen gibt es solche, die einem Aufbau gleichkommen, synthetische Prozesse. Hierzu gehört

die Verkettung mit Schwefelsäure, Glukuronsäure, Glykokoll, Ammoniak, Karbaminsäure, Methyl- und Äthylgruppen, Sulhydril (SH-), Cystein usw. zu der die Einführung zahlreicher Substanzen sowie von im Darminnern aus den Nahrungsstoffen durch die Bakterientätigkeit entstehenden Produkten Anlaß gibt. Diese Synthesen haben im Körperhaushalt eine ganz besondere Bedeutung, sie sind nicht mit den Zielen des analytischen Zerfalls zu vergleichen, die im Großen und Ganzen auf eine Kraftspendung hinausgehen, sie dienen dem Schutz des Organismus gegen ihn schädigende Substanzen, sie bedeuten eine Entgiftung. Während der Körper sich auch durch Oxydation oder Reduktion gegen Gifte schützen kann, wählt er häufig, als den kürzeren, den Weg der Synthetisierung.

Alle diese Vorgänge, sowohl die analytischen wie die synthetischen, werden, wie schon erwähnt, durch Enzyme vermittelt. Wir kennen oxydierende, reduzierende, hydroxylierende, dehydrierende, desaminierende, entmethylierende, dekarboxylierende, wie auch synthetisierende Fermente.

Wir haben in der Einleitung darauf aufmerksam gemacht, daß die chemische Reaktionsfähigkeit *in vitro* keinen Maßstab für die pharmakologische Wirksamkeit darstellt. Außerhalb des Körpers leicht angreifbare Substanzen brauchen sich nicht durch besonders starke dynamische Eigenschaften auszuzeichnen und umgekehrt sind schwer angreifbare nicht notwendigerweise wirkungslos. Das will soviel besagen, als daß die Angreifbarkeit, d. h. also die Reaktionsfähigkeit *in vivo* nicht parallel geht mit der *in vitro*. Dieser Umstand erklärt sich aus der eben erwähnten Tatsache, daß die vermittelnden Agentien im Organismus andere sind als die, welche wir außerhalb desselben im chemischen Laboratorium zu verwenden pflegen. Als Beispiel wollen wir anführen, daß Bernsteinsäure, welche der Einwirkung konzentrierter Salpetersäure selbst in der Hitze widersteht, im Organismus glatt zu Kohlensäure und Wasser verbrennt, während andere leicht oxydable Substanzen wie Kreatinin, Harnstoff, unter Umständen auch Traubenzucker (beim Diabetiker) sich der Oxydationswirkung des Organismus entziehen.

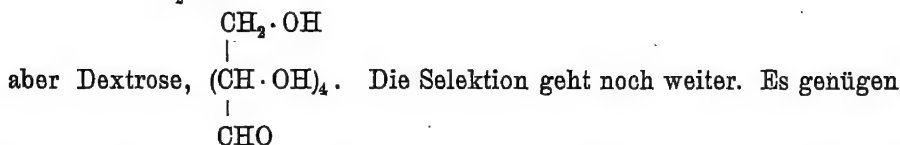
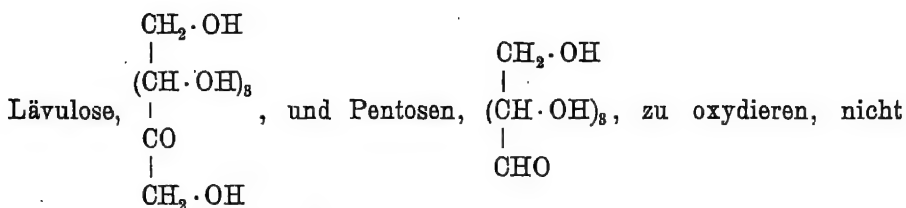
Der Organismus geht sehr wählerisch vor. Es werden manche Substanzen völlig oxydiert und in Kohlensäure und Wasser, bzw. Harnstoff umgewandelt, während andere nur einer geringen chemischen Umwandlung anheimfallen. Auch chemisch ganz ähnlich gebauten Stoffen gegenüber verhält er sich verschieden. Er vermag Äthylalkohol,  $\text{CH}_3 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{OH}$



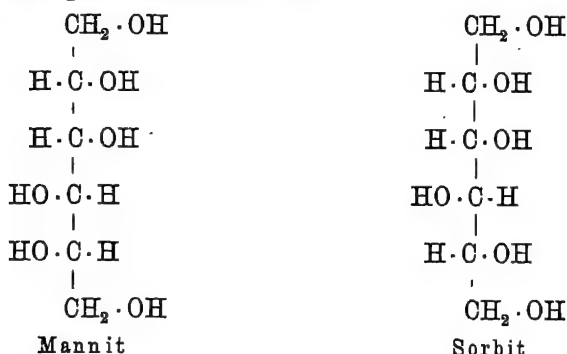
zu verbrennen, nicht aber Mannit,  $(\text{CH} \cdot \text{OH})_4$ , trotzdem die einzelnen



Atomgruppen die gleichen sind. Der diabetische Organismus vermag



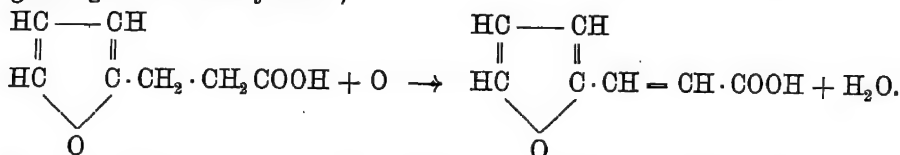
sterische Unterschiede, um die Angreifbarkeit zu verändern. Von vielen Substanzen wird das eine optische Isomere angegriffen, nicht aber das andere. Der eben erwähnte Mannit wird nicht angegriffen, während der der Dextrose entsprechende Sorbit zu



Kohlensäure und Wasser verbrannt wird usw. d-Alanin wird verbrannt, l-Alanin dagegen nicht.

### Oxydation

Die Oxydation verläuft meistens derweise, daß ein Wasserstoffatom in ein Hydroxyl umgewandelt wird, z. B. Benzol in Phenol,  $\text{C}_6\text{H}_6 + \text{O} \rightarrow \text{C}_6\text{H}_5 \cdot \text{OH}$ , oder es werden zwei Wasserstoffatome oxydiert und als Wasser entfernt, so der Übergang von Alkohol in Aldehyd,  $\text{CH}_3 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{OH} + \text{O} \rightarrow \text{CH}_3 \cdot \text{CHO} + \text{H}_2\text{O}$ , der Übergang von Furfurpropionsäure in die ungesättigte Furfurakrylsäure,



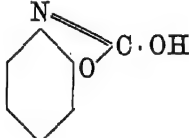
Endlich tritt ein Sauerstoffatom in das Molekül ein, z. B. beim Übergang einer Aldehydgruppe in eine Säuregruppe:  $\text{CH}_3 \cdot \text{CHO} + \text{O} \rightarrow \text{CH}_3 \cdot \text{COOH}$ .

Vollständig oxydiert werden die aliphatischen Alkohole, Aldehyde, Ketone (wenigstens die niederen) und die Karbonsäuren, mit Ausnahme

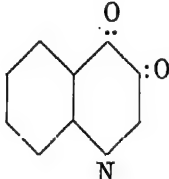
der Ameisensäure. In der aromatischen Reihe wird in ansehnlichem Umfange für gewöhnlich nur die prosthetische Gruppe oxydiert, während der Ring sehr widerstandsfähig ist. Nur unter besonderen Umständen, bei Anwesenheit bestimmter Gruppen, erfolgt totaler Abbau. So werden Tyrosin (p-Oxyphenyl- $\alpha$ -aminopropionsäure), Phenylalanin (Phenyl- $\alpha$ -aminopropionsäure) verbrannt. Hier spielt die Aminogruppe am Kohlenstoffatom die ausschlaggebende Rolle, denn Phenylpropionsäure entgeht dem totalen Abbau und wird bloß zu Benzoesäure oxydiert. Von besonderem Interesse ist, daß Benzol im Organismus des Kaninchens teilweise abge-

baut und als Mukonsäure,  $\begin{array}{c} \text{CH}=\text{CH}-\text{COOH} \\ | \\ \text{CH}-\text{CH}-\text{COOH} \end{array}$ , ausgeschieden wird. Hier erfolgt also ein direkter Angriff am Ring.

Die Oxydation am Benzolring (unter Bildung von Phenolen) erfolgt beim Menschen und Tier in erster Linie in Parastellung zu einer schon vorhandenen prosthetischen Gruppe. Phenol wird zu Hydrochinon, Anilin zu p-Aminophenol usw. In zweiter Linie hält, wie auch außerhalb des Organismus die Orthostellung her, z. B. bei Besetzung der Parastellung oder unter besonderen Umständen. So geht Acetanilid beim Hund in

o-Oxykarbanil,  über, Phenol außer in Hydrochinon

in Brenzkatechin. Des weiteren weist die Bildung der eben erwähnten Mukonsäure im Kaninchenorganismus nach Benzolverfütterung auf die Zwischenstufen: Brenzkatechin, Orthochinon hin. Nach Chinolindar-

reichung tritt beim Kaninchen o-Chinolinchinon,  auf,

das freilich erst im Harn aus dem entsprechenden Brenzkatechin zu entstehen scheint.

Ammoniak und seine Derivate werden zu Harnstoff,  $\text{H}_2\text{N} \cdot \text{CO} \cdot \text{NH}_2$ , oxydiert.

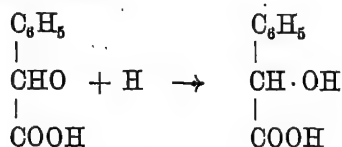
Die Sulfhydrylgruppe, wie sie im Cystein,  $\begin{array}{c} \text{CH}_2 \cdot \text{SH}_2 \\ | \\ \text{CH} \cdot \text{NH}_2 \\ | \\ \text{COOH} \end{array}$ , vorkommt, wird

zu Schwefelsäure oxydiert, schwefelige, selenige und tellurige Säure zu Schwefel-, Selen- und Tellursäure. Auch Sulfogruppen können zu Schwefelsäure oxydiert werden. So wird aus dem Taurin (Aminoäthylsulfosäure),  $\text{NH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{SO}_3\text{H}$ , die Sulfosäuregruppe abgespalten unter Bildung von Schwefelsäure.

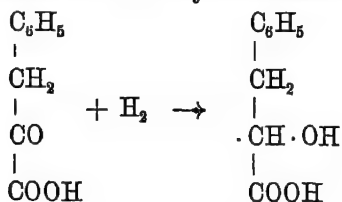
### Reduktion

Reduktionsprozesse spielen im Organismus eine relativ geringere Rolle und werden darum im Vergleich zur Oxydation relativ seltener beobachtet. Wir begegnen einmal der Reduktion von Aldehyden zu Alkoholen. Als Beispiel soll die von Isobutylaldehyd,  $(\text{CH}_3)_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CHO}$ , Isovaleraldehyd,  $(\text{CH}_3)_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CHO}$ , Oenanthal,  $\text{CH}_3 \cdot (\text{CH}_2)_5 \cdot \text{CHO}$ , zu Isobutyl-, Isoamyl- und Heptylalkohol erwähnt werden, im weiteren die von Chloral  $\text{CCl}_3 \cdot \text{CHO}$ , und Butylchloral  $\text{CH}_3 \cdot \text{CHCl} \cdot \text{CCl}_2 \cdot \text{CHO}$  zu Trichloräthyl-, bzw. Trichlorbutylalkohol.

Auch Aldehyd- und Ketosäuren werden zu Oxysäuren, so Phenylglyoxyssäure zu Mandelsäure,

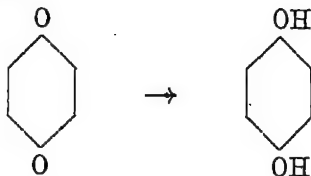


Phenylbrenztraubensäure zu Phenylmilchsäure,



Des weiteren werden Ketone zu ihren Alkoholen reduziert, Aceton,  $\text{CH}_3 \cdot \text{CO} \cdot \text{CH}_3$ , zu Isopropylalkohol.

In der aromatischen Reihe beobachten wir die Reduktion von Chinon zu Hydrochinon



Chinasäure,  $\text{C}_6\text{H} \cdot \text{H}_6(\text{OH})_4 \cdot \text{COOH}$ , geht in Benzoesäure,  $\text{C}_6\text{H}_5 \cdot \text{COOH}$ , über.

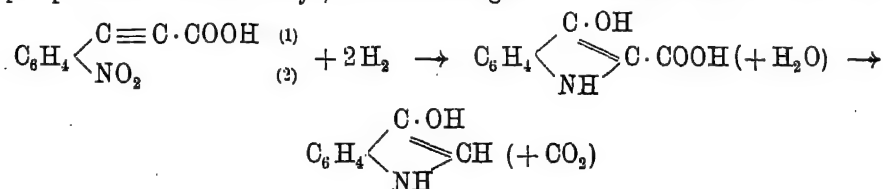
Ungesättigte Säuren können im Organismus in gesättigte übergeführt, -CO- und -CH·OH-gruppen zu Methylengruppen reduziert werden.

m- und p-Nitrophenol,  $\text{C}_6\text{H}_5 \begin{smallmatrix} \text{NO}_2 \\ \text{OH} \end{smallmatrix}$ , zu den entsprechenden Amino-

phenolen. Trinitrophenol (Pikrinsäure),  $\text{C}_6\text{H}_2\begin{smallmatrix} \text{OH} \\ \text{(NO}_2)_3 \end{smallmatrix}$ , wird zum Teil zu Pikraminsäure (Dinitroaminophenol),  $\text{C}_6\text{H}_2\begin{smallmatrix} \text{OH} \\ \text{(NO)}_2 \\ \text{NH}_2 \end{smallmatrix}$ .

Beim m- und p-Nitrobenzaldehyd spielt sich neben der Reduktion eine Oxydation ab, die Nitrogruppe wird zu einem Ammoniakrest reduziert, die Aldehydgruppe zum Karboxyl oxydiert. Das Reaktionsprodukt ist demnach m- resp. p-Aminobenzoessäure. Beiläufig gesagt, gliedert sich dann noch als dritter Reaktionsvorgang am gleichen Molekül, eine Acetylgruppe an, unter Bildung von Acetylaminobenzoessäure,  $\text{C}_6\text{H}_4\begin{smallmatrix} \text{NH} \cdot \text{CO} \cdot \text{CH}_3 \\ \text{COOH} \end{smallmatrix}$ , die als solche ausgeschieden wird. Nitrobenzol,  $\text{C}_6\text{H}_5 \cdot \text{NO}_2$ , wird zu p-Aminophenol,  $\text{C}_6\text{H}_4\begin{smallmatrix} \text{OH} \\ \text{NH}_2 \end{smallmatrix}$ , also wiederum Reduktion der Nitrogruppe und Oxydation eines Kernwasserstoffs.

Ein interessanter Reduktionsprozeß ist der von o-Nitrophenylpropionssäure zu Indoxyl, der nach folgendem Schema verlaufen dürfte:



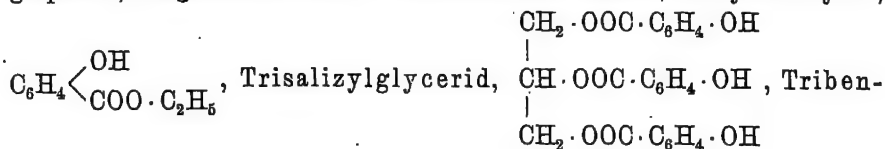
Das Indoxyl wird als gepaarte Schwefelsäure ausgeschieden.

Eine Reihe von organischen Farbstoffen, wie Alizarinblau, Indophenolblau, Methylenblau, werden in den Geweben und Körperflüssigkeiten zu ihren Leukoverbindungen reduziert.

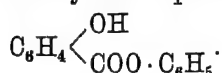
Als weitere Reduktionen nennen wir die von Jodosobenzol,  $\text{JO} \cdot \text{C}_6\text{H}_5$ , zu Jodbenzol,  $\text{J} \cdot \text{C}_6\text{H}_5$ , von Jodosoanisol,  $\text{C}_6\text{H}_4\begin{smallmatrix} \text{O} \cdot \text{CH}_3 \\ \text{JO} \end{smallmatrix}$ , zu Jodanisol, von Arsensäure,  $\text{AsO}(\text{OH})_3$ , zu arseniger Säure,  $\text{AsO} \cdot \text{OH}$ , von Kakodylsäure,  $(\text{CH}_3)_2\text{AsO} \cdot \text{OH}$ , zu Kakodyl,  $(\text{CH}_3)_2\text{AsH}$ .

### Hydrolytische Spaltung

Diese erfolgt schon im Darm unter dem Einfluß der Verdauungsfermente. Fette werden in Säure und Glycerin zerlegt. Auch einfache Fettsäureester, wie Äthylacetat, werden in ihre beiden Komponenten gespalten, desgleichen Ester der aromatischen Säuren, Äthylsalizylat,



zoensäureglyzerid usw., ebenso Fettsäurephenolester, wie Essigsäurephenolester,  $\text{CH}_3 \cdot \text{COO} \cdot \text{C}_6\text{H}_5$ , oder Phenolester aromatischer Säuren, wie Benzoesäure- oder Salizylsäurephenolester (Salol),



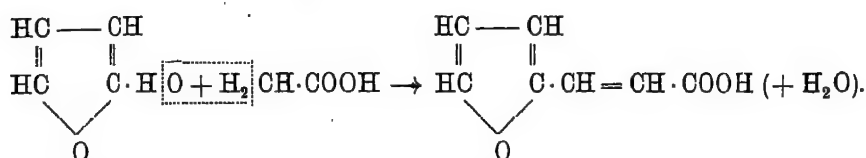
Schwerer werden Ester anorganischer Säuren gespalten. Phosphorsäuretriphenylester,  $\text{PO}(\text{O} \cdot \text{C}_6\text{H}_5)_3$ , gibt nur eine Phenolgruppe ab und wird als Phosphorsäurediphenylester,  $\text{PO}(\text{O} \cdot \text{C}_6\text{H}_5)_2 \cdot \text{OH}$ , ausgeschieden. Schwefelsäuremorphinester wird nicht zerlegt usw.

### Dehydrierung

Chloralacetophenon geht im Kaninchenorganismus in Trichloräthylidenacetophenon über,



Furfurol wird (beim Hund und Kaninchen) unter Angliederung eines Essigsäurerestes zu Furfurakrylsäure,



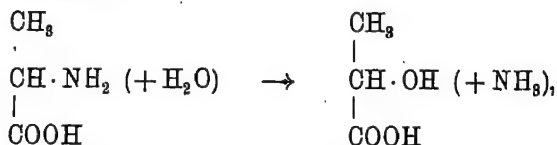
Der Übergang geschieht wohl derweise, daß zunächst Furfurmilchsäure entsteht, die dann unter Dehydrierung in die ungesättigte Säure übergeht. Auch für Phenylmilchsäure ist der Übergang in Zimtsäure (Phenylakrylsäure) nachgewiesen,



Es ist wahrscheinlich, daß der Abbau der Oxysäuren über die ungesättigten Säuren führt.

### Desaminierung

Die Desaminierung erfolgt einmal durch Hydrolyse. So werden  $\alpha$ -Aminosäuren in die entsprechenden Oxysäuren umgewandelt, z. B. Alanin in Milchsäure,



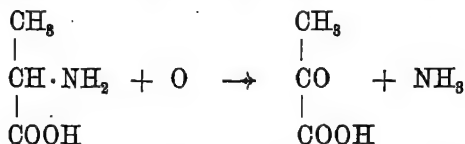
Phenylaminoessigsäure,  $\text{C}_6\text{H}_5 \cdot \text{CH} \begin{array}{l} \text{NH}_2 \\ \diagup \\ \text{COOH} \end{array}$ , in Phenylglykolsäure (Mandelsäure),  $\text{C}_6\text{H}_5 \cdot \text{CH} \begin{array}{l} \text{OH} \\ \diagup \\ \text{COOH} \end{array}$ ,



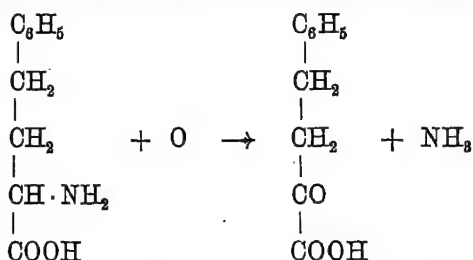
$\alpha$ - $\beta$ -Diaminopropionsäure in Glyzerinsäure,



Sie kann auch durch Oxydation zu den entsprechenden Ketosäuren führen. So wird Alanin zum Teil als Brenztraubensäure wiedergefunden:

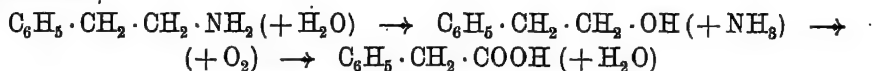


und Phenyl- $\alpha$ -aminobuttersäure als Phenyl- $\alpha$ -ketonsäure,

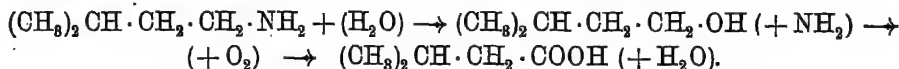


Der Übergang geschieht voraussichtlich über die Oxyssäure, da neben der Ketosäure auch die entsprechende Oxyssäure gefunden wird. Der Übergang von Ketosäuren in Oxyssäuren scheint ein reversibler Vorgang zu sein, da sowohl Oxyssäuren in Ketosäuren, wie umgekehrt Ketosäuren in Oxyssäuren übergehen.

Endlich kann auch Desaminierung mit nachfolgender Oxydation verbunden sein. Hierauf beruht die Umwandlung von Aminen in die entsprechenden Karbonsäuren mit gleicher Kohlenstoffzahl. So wird Phenyläthylamin über Phenyläthylalkohol in Phenyllessigsäure umgewandelt,



Isoamylamin über Isoamylalkohol in Isovaleriansäure.



Als weiteres Beispiel von Desaminierung sei der Übergang von Diphenylamin,  $\begin{array}{c} \text{C}_6\text{H}_5 \\ \text{C}_6\text{H}_5 \end{array} \text{>NH}$ , in Oxydiphenyl,  $\text{C}_6\text{H}_5 - \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{OH}$  genannt.

Der Prozeß der Desaminierung ist z. T. reversibel, denn es können auch Aminierungen zustande kommen. So können Ketosäuren in Aminosäuren umgewandelt werden. Das ist z. B. bei Durchblutungsversuchen an der Leber beobachtet worden mit den dem Tyrosin, Phenylalanin und Alanin entsprechenden Ketosäuren. Auch Benzaldehyd geht in ganz

geringer Menge bei seiner Passage durch den Körper in Benzamid über,  $C_6H_5 \cdot CO \cdot NH_2$ .

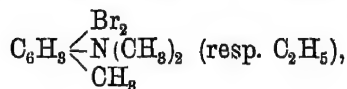
### Entalkylierung

Bisher ist hauptsächlich Entmethylierung beobachtet worden.

Wir unterscheiden eine Loslösung von Methylgruppen vom Stickstoff und vom Sauerstoff.

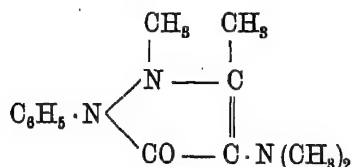
Erstere finden wir z. B. bei den Purinkörpern. So gehen Theophyllin (1-, 3-Dimethylxanthin), Theobromin (3-, 7-Dimethylxanthin) und Koffein (1-, 3-, 7-Trimethylxanthin) in Monomethylxanthin mit verschiedener Stellung des Methyls über. 1-, 7-Dimethylamino-8-aminoxanthin wird zu 7-Methylamino-8-aminoxanthin.

Entmethylierung wird auch beim Benzbetain  $(CH_3)_3N \begin{smallmatrix} \swarrow C_6H_4 \cdot CO \\ \searrow O \end{smallmatrix}$  beobachtet, sowie am p-Dimethylaminobenzaldehyd,  $C_6H_4 \begin{smallmatrix} \swarrow N(CH_3)_2 \\ \searrow CHO \end{smallmatrix}$ , das in Monomethylaminobenzoessäure,  $C_6H_4 \begin{smallmatrix} \swarrow NH \cdot CH_3 \\ \searrow COOH \end{smallmatrix}$ , übergeht. Ebenso verwandelt sich Dibromdimethyl- bzw. Dibromdiäthyl-o-toluidin,



in Dibrom-o-toluidin.

Pyramidon,



wird entmethyliert, indem die drei an Stickstoff gebundenen Methylgruppen entfernt werden, während die am Kohlenstoff haftende erhalten bleibt. Es wird als Rubazonsäure ausgeschieden. Acetanilid,  $C_6H_5 \cdot NH \cdot CO \cdot CH_3$ , geht beim Hund unter Oxydierung am Ring und Verlust der Methylgruppe im Acetylrest durch Oxydation in o-Oxyphenylkarbaminsäure,  $C_6H_4 \begin{smallmatrix} \swarrow OH \\ \searrow NH \cdot COOH \end{smallmatrix}$  über, die sich im weiteren, da sie im freien Zustande nicht beständig ist, in ihr Anhydrid, das o-Oxykarbanil,  $C_6H_4 \begin{smallmatrix} \swarrow O \\ \searrow N \end{smallmatrix} \rangle C \cdot OH$ , verwandelt.

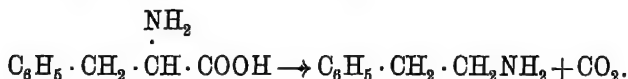
Als Beispiel für die Loslösung von Methyl von einem Sauerstoffatom sei der Übergang von Guajakol,  $C_6H_4 \begin{smallmatrix} \swarrow O \cdot CH_3 \\ \searrow OH \end{smallmatrix}$ , in Brenzkatechin,  $C_6H_4 \begin{smallmatrix} \swarrow OH \\ \searrow OH \end{smallmatrix}$  genannt, ferner der von Jodoanisol,  $C_6H_4 \begin{smallmatrix} \swarrow O \cdot CH_3 \\ \searrow JO_2 \end{smallmatrix}$ , in Jod-

phenol,  $\text{C}_6\text{H}_4 \begin{smallmatrix} \text{OH} \\ \diagdown \end{smallmatrix}$ , wobei gleichzeitig die  $\text{JO}_2$ -Gruppe reduziert wird. Ein weiteres Beispiel stellt der Übergang von p-Acetanisidin,  $\text{C}_6\text{H}_4 \begin{smallmatrix} \text{NH} \cdot \text{CO} \cdot \text{CH}_3 \\ \diagdown \end{smallmatrix}$ , in p-Acetaminophenol,  $\text{C}_6\text{H}_4 \begin{smallmatrix} \text{NH} \cdot \text{CO} \cdot \text{CH}_3 \\ \diagdown \end{smallmatrix}$ , dar. Das homologe p-Acetphenetidin (Phenacetin) verliert in gleicher Weise seine Äthylgruppe. Hier haben wir einen Fall von Entäthylierung.

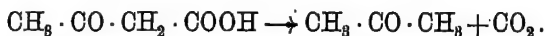
Die Loslösung von Methyl von einem Kohlenstoffatom ist nicht auf den gleichen Fuß mit der N- und O-Entmethylierung zu setzen. Sie geschieht unter völliger Oxydation des Methyls zum Karboxyl. So geht Toluol,  $\text{C}_6\text{H}_5 \cdot \text{CH}_3$ , in Benzoesäure,  $\text{C}_6\text{H}_5 \cdot \text{COOH}$ , über. Erst wenn die Karboxylgruppe entfernt würde, könnte man von Entmethylierung (auf diesem Umwege) sprechen. Doch wird dieser Vorgang in dieser Form nicht beobachtet.

#### Dekarboxylierung.

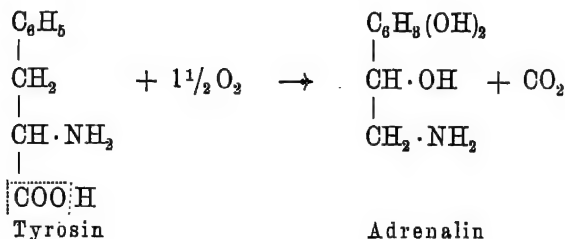
Durch die Tätigkeit der Fäulnisbakterien im Darminnern werden  $\alpha$ -Aminosäuren durch Kohlensäureabspaltung in Amine umgewandelt. So Phenylalanin in Phenylaethylamin,



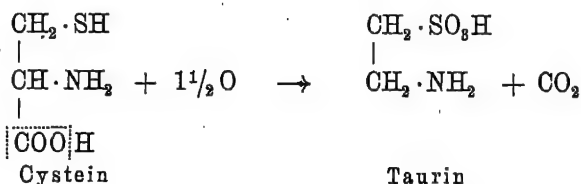
Aber auch im Innern der Gewebe kommt Dekarboxylierung vor. Acetessigsäure zerfällt in Aceton und Kohlensäure,



Nur durch Dekarboxylierung läßt sich die Entstehung von Adrenalin in der Nebenniere erklären, das zweifellos dem Tyrosin oder Phenylalanin entstammt.



Ein weiteres Beispiel liefert die Bildung von Taurin aus Cystin bzw. Cystein



Mit Cholsäure gepaart bildet Taurin als Taurocholsäure einen normalen Gallenbestandteil, der nach obigem Schema von den Leberzellen gebildet wird.

### Synthesen

Am häufigsten wird zur Paarung Schwefelsäure, Glukuronsäure und Glykokoll herangezogen, seltener Harnstoff, Sulhydryl (-SH), Acetyl-, Methyl- und Aethylgruppen, Ammoniak und Cystein. Diese Paarlinge sind alle im Körperhaushalt vorrätig, bzw. werden im Zwischenstoffwechsel gebildet. Die Schwefelsäure geht aus dem Cystin der Eiweißkörper, die Glukuronsäure aus dem Traubenzucker hervor. Unfertige Harnstoffreste, Ammoniak, Methyl-, Aethyl- und Acetylgruppen und Cystein entstammen dem Eiweißmolekül.

Diese Kuppelungen stellen alle mit Ausnahme der mit Ammoniak, wie wir schon erwähnt haben, eine Entgiftung dar, indem die gepaarten Körper zumeist ihre differente Wirkung eingebüßt haben. Das ist für die aus der Angliederung eines freien Säurerestes entstehenden Verbindungen, den gepaarten Schwefel- und Glukuronsäuren, ohne weiteres verständlich. Für die anderen erhellt es aus der Schwierigkeit weiterer Zersetzlichkeit im Organismus.

#### a) Paarung mit Schwefelsäure

Neigung sich mit Schwefelsäure zu verbinden haben vor allem Phenole. Es resultieren daraus die ungiftigen Ätherschwefelsäuren. Eine Paarung ist nachgewiesen für Phenol, die Kresole, Thymol, Halogen- und Nitrophenol, p-Aminophenol, die drei Dioxyben-

zole, Orcin,  $C_6H_5 \begin{smallmatrix} \text{OH} \\ \diagup \text{OH} \\ \diagdown \text{CH}_3 \end{smallmatrix}$ , Pyrogallol, die Oxyketone, wie Päonol,

$C_6H_5 \begin{smallmatrix} \text{OH} \\ \diagup \text{CO} \cdot \text{CH}_3 \\ \diagdown \text{O} \cdot \text{CH}_3 \end{smallmatrix}$ , Resacetophenon,  $C_6H_5 \begin{smallmatrix} \text{OH} \\ \diagup \text{OH} \\ \diagdown \text{CO} \cdot \text{CH}_3 \end{smallmatrix}$ , und Gallaceto-

phenon,  $C_6H_2 \begin{smallmatrix} \text{OH} \\ \diagup \text{OH} \\ \diagdown \text{OH} \\ \diagdown \text{CO} \cdot \text{CH}_3 \end{smallmatrix}$ .

Nicht alle Phenolkörper fallen jedoch diesem Schicksal anheim. Unter den Polyphenolen wird z. B. Phloroglucin nicht gepaart, unter den Polynitrophenolen Trinitrophenol nicht.

Tritt eine Karboxylgruppe in den Kern der Phenole ein, so wird die Bindungsfähigkeit für Schwefelsäure vielfach geschwächt. Doch zeigt sich eine Unregelmäßigkeit, die zunächst noch aufzuklären ist. Salizylsäure und p-Oxybenzoesäure gehen keine Bindung ein, wohl aber m-Oxybenzoesäure.

Geht der Säurecharakter verloren, sei es durch Esterifizierung oder Amidierung so geht die Bindung wieder vor sich. Salizylsäuremethylester,  $C_6H_4 \begin{smallmatrix} OH \\ \swarrow \\ COO \cdot CH_3 \end{smallmatrix}$ , und Salizylsäureamid,  $C_6H_4 \begin{smallmatrix} OH \\ \swarrow \\ CO \cdot NH_2 \end{smallmatrix}$ , paaren sich mit Schwefelsäure.

Sind mehrere Hydroxyle am Kern, so bleibt die Bindungsfähigkeit erhalten. Gentisinsäure und ihr Isomeres, die Protokatechusäure,  $C_6H_3 \begin{smallmatrix} OH \\ \swarrow \\ OH \\ \swarrow \\ COOH \end{smallmatrix}$ , paaren sich.

Auch wenn ein Hydroxyl gedeckt ist, geht die Paarung vor sich. Vanillinsäure,  $C_6H_3 \begin{smallmatrix} OH \\ \swarrow \\ O \cdot CH_3 \\ \swarrow \\ COOH \end{smallmatrix}$ , paart sich, ebenso Iovanillinsäure,  $C_6H_3 \begin{smallmatrix} O \cdot CH_3 \\ \swarrow \\ OH \\ \swarrow \\ COOH \end{smallmatrix}$ . Die keine freie Hydroxylgruppe enthaltende Vetratrin-säure,  $C_6H_3 \begin{smallmatrix} O \cdot CH_3 \\ \swarrow \\ O \cdot CH_3 \\ \swarrow \\ COOH \end{smallmatrix}$ , geht unverändert durch den Organismus.

Die nähere Ursache warum nahe verwandte Substanzen, wie z. B. die Oxybenzoesäuren, sich in bezug auf die Paarungsfähigkeit für Schwefelsäure verschieden verhalten, ist nicht aufgeklärt. Man kann indessen sagen, daß im allgemeinen die giftigeren Substanzen leichter eine Paarung eingehen als die weniger giftigen. Das giftige Phenol,

die giftige Gentisinsäure  $C_6H_3 \begin{smallmatrix} OH \\ \swarrow \\ OH \\ \swarrow \\ COOH \end{smallmatrix} \begin{smallmatrix} (5) \\ (2), \\ (2) \end{smallmatrix}$ , paaren sich, die nicht

giftige Homogentisinsäure,  $C_6H_3 \begin{smallmatrix} OH \\ \swarrow \\ OH \\ \swarrow \\ CH_2 \cdot COOH \end{smallmatrix} \begin{smallmatrix} (5) \\ (2), \\ (1) \end{smallmatrix}$ , ein Homologon der

letzteren, und die nicht giftige Phenolsulfosäure,  $C_6H_4 \begin{smallmatrix} OH \\ \swarrow \\ SO_3H \end{smallmatrix}$ , tun es nicht, trotz Vorhandenseins freier Hydroxyle.

#### b) Paarung mit Glukuronsäure

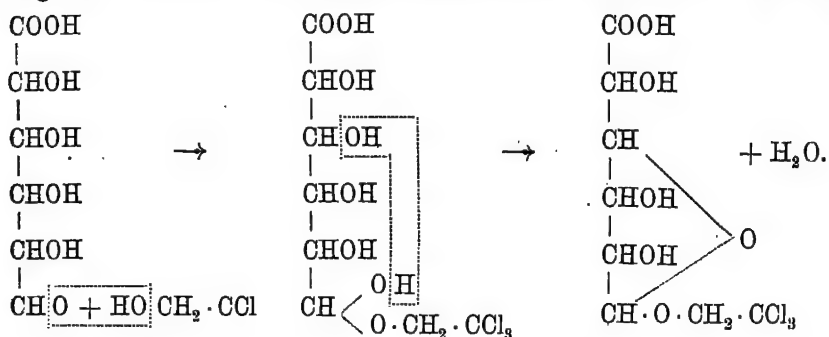
Mit Glukuronsäure verbinden sich alle Phenole, doch für gewöhnlich nur zum geringeren Teil, da die Hauptmenge in Aetherschweifelsäuren übergeht. Vorwiegend mit Glukuronsäure verbinden sich Alkohole, unter den aliphatischen die sekundären und tertiären und, soweit sie nicht der Oxydation anheimfallen, die primären, Terpenalkohole, wie Menthol, Borneol, Sabinol, Aldehyde, und Ketone der Fettreihe, wie Chloralhydrat und seine Homologen, Bromalhydrat, Dichloraceton, nachdem sie vorher zu den entsprechenden Alkoholen reduziert worden sind, Terpenketone, wie Kampfer, Thujon;

Menthon, fette und aromatische Kohlenwasserstoffe, Halogenbenzol, Nitrobenzol, Nitrotoluol, Kymol, Naphthalin, Phenanthren, hydroaromatische Verbindungen, wie Pinen, Menthen, substituierte aliphatische Kohlenwasserstoffe, wie Chloroform, substituierte Phenole,

wie Anisol, Phenetol, Vanillin,  $C_6H_5 \begin{matrix} \text{OH} \\ \text{O} \cdot \text{CH}_3, \\ \text{CHO} \end{matrix}$  Anilide (Acetanilin,

Phenetidin und ihre Derivate), Morphin, Indol, Antipyrin und seine Derivate (Pyramidon u. a.), Azobenzol, Hydrazobenzol. Alle diese Stoffe werden vor ihrer Paarung hydroxyliert.

Als Beispiel für eine Paarung sei die von Chloral angeführt. Sie geht so vor sich, daß es zunächst zu Trichloraethylalkohol reduziert wird,  $CCl_3 \cdot \text{CHO} + H_2 \rightarrow CCl_3 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{OH}$ , der sich dann in glukosidischer Bindung unter Austritt eines Moleküls Wasser mit Glukuronsäure verkettet.



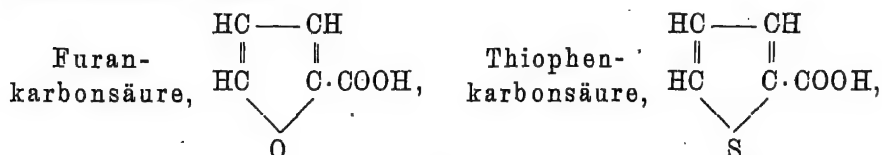
Nach diesem Schema nimmt man die Bindung mit Glukuronsäure an. Doch ist es durchaus nicht ausgeschlossen, daß die Substanz sich zunächst mit Traubenzucker verbindet und dieser sich erst nachher zur Glukuronsäure oxydiert.

Das fertige Produkt, die Urochloralsäure, wird durch die Niere ausgeschieden.

#### e) Paarung mit Glykokoll

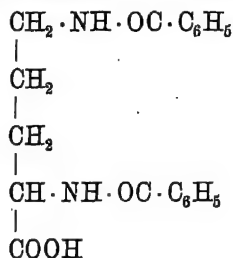
Mit Glykokoll geht Benzoesäure eine Paarung ein unter Bildung von Hippursäure,  $C_6H_5 \cdot \text{COOH} + \text{NH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{COOH} \rightarrow C_6H_5 \cdot \text{CO} \cdot \text{NH} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{COOH} + H_2O$ . Das gleiche tun substituierte Benzoesäuren, wie die Oxybenzoesäuren, Aminooxybenzoesäuren, Nitrobenzoesäuren, Chlor- und Brombenzoesäuren, Anissäure, Toluylsäure, Mesitylsäure, Kuminsäure, auch die Karbonsäuren der zusammengesetzten Systeme, wie Naphthoesäuren. Weiterhin paaren sich jene Verbindungen, die im Stoffwechsel in Benzoesäure übergehen, als welche sind Toluol, Propylbenzol, Xylol, Mesitylen, Nitrotoluol, Bromtoluol, Nitrobenzaldehyd usw. Alle diese Verbindungen werden als substituierte Hippursäuren ausgeschieden. Demselben Schicksal fallen

ferner Phenylelessigsäure,  $C_6H_5 \cdot CH_2 \cdot COOH$ , und Phenylacetonitril (Benzacetonitril, Benzylcyanid),  $C_6H_5 \cdot CH_2 \cdot CN$ , zum großen Teil anheim. Ferner sind zu nennen



und die entsprechenden Alkohole und Aldehyde, die im Organismus zu den Karbonsäuren oxydiert werden, Pyridinkarbonsäure ( $\alpha$ -Pikolinsäure) usw.

Interessanterweise paart sich im Organismus des Vogels Benzoesäure nicht mit Glykokoll, sondern mit einer zweifach amidierten Baldriansäure. Sie wird als Ornithursäure ( $\alpha$ - $\delta$ -Dibenzoyldiaminovaleriansäure)



ausgeschieden.

#### d) Paarung mit Karbaminsäure

Mit Karbaminsäure ( $H_2N \cdot COOH$ ) paaren sich eine ganze Reihe von Amiden unter Bildung von Ureiden.

Aethylamin geht in Aethylharnstoff über,  $C_2H_5 \cdot NH_2 + HO \cdot CO \cdot NH_2 \rightarrow C_2H_5 \cdot NH \cdot CO \cdot NH_2$ .

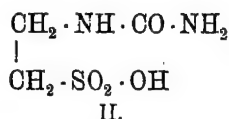
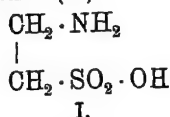
Aliphatische und aromatische Aminosäuren werden (zum Teil) zu Uraminosäuren. Diese Umwandlung erfolgt um so leichter, je schwerer sie im Organismus zersetzt werden.

Methylglykokoll (Sarkosin),  $\begin{array}{c} NH \cdot CH_3 \\ / \\ CH_2 \\ \backslash \\ COOH \end{array}$ , das im Gegensatz zum nicht substituierten Glykokoll schwer zersetzbar ist, wird zu Ureidomethylglykokoll,  $\begin{array}{c} N(CH_3)CO \cdot NH_2 \\ / \\ CH_2 \\ \backslash \\ COOH \end{array}$ , das sich unter Ringschluß zum Hydantoin,  $\begin{array}{c} N(CH_3)CO \\ / \quad \backslash \\ CH_2 \quad CO - NH \end{array}$ , umbildet.

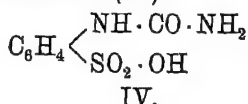
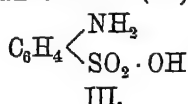
Unter den aromatischen Aminosäuren ist die Bildung von Uraminosäure für Phenylaminoessigsäure,  $C_6H_5 \cdot CH(NH_2) \cdot COOH$ , i-Phenyl- $\alpha$ -aminopropionsäure,  $C_6H_5 \cdot CH_2 \cdot CH(NH_2) \cdot COOH$ , und Tyrosin nachgewiesen. Auch sie können sich zu den Hydantoinen umwandeln.

Auch Aminobenzoesäure und Aminosalizylsäure werden (teilweise) zu Uraminobenzoesäure bzw. Uraminosalizylsäure,  $\text{C}_6\text{H}_4 \begin{smallmatrix} \text{NH} \cdot \text{CO} \cdot \text{NH}_2 \\ \text{COOH} \end{smallmatrix}$ ,

$\text{C}_6\text{H}_3 \begin{smallmatrix} \text{NH} \cdot \text{CO} \cdot \text{NH}_2 \\ \text{OH} \\ \text{COOH} \end{smallmatrix}$ . Taurin (Aminoethylsulfosäure) (I) wird zu Taurokarbaminsäure (II)

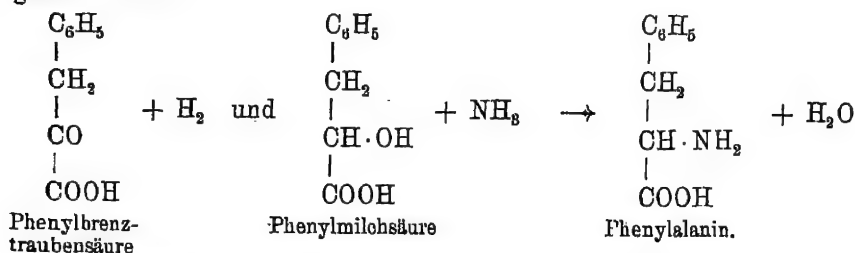


Sulfanilsäure (III) zu Sulfokarbaminsäure (IV).



#### e) Aminierung

Der Eintritt eines Ammoniakrestes dient nicht zur Entgiftung. Er erfolgt z. B. als reversibler Vorgang im Zwischenstoffwechsel beim Abbau von Aminosäuren. So verwandelt sich die aus dem Phenylalanin hervorgehende Phenylbrenztraubensäure und Phenylmilchsäure zum Teil wieder in die Aminosäure zurück. Das beobachten wir bei künstlichen Durchblutungsversuchen an der Leber des Hundes, wo Phenylbrenztraubensäure, Phenylmilchsäure in Phenylalanin und p-Oxyphenylbrenztraubensäure und p-Oxyphenylmilchsäure in Tyrosin umgesetzt werden.



Gleiches ist auch für Phenyl- $\alpha$ -ketobuttersäure und Phenyl- $\alpha$ -oxybuttersäure festgestellt.

Benzaldehyd geht in ganz geringer Menge in Benzamid,  $\text{C}_6\text{H}_5 \cdot \text{CO} \cdot \text{NH}_2$ , über. Dasselbe gilt für Benzoesäure.

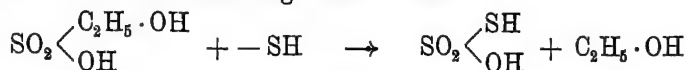
#### f) Sulfhydrirung

Cyanide spalten die Cyangruppe (CN-) ab und diese paart sich, wie auch freie Blausäure (CNH), mit einer Sulfhydrylgruppe (SH-) zu Rhodanwasserstoffsäure (CNSH). Dieses Verhalten ist zwar nicht bei dem nur wenig giftigen Methylecyanid (Acetonitril),  $\text{CH}_3 \cdot \text{CN}$ , zu beobachten, wohl aber bei seinen höheren Homologen, dem Propio-, Butyro-, Kapronitril, die alle heftige Gifte sind.



Sulfocyanalkalium findet sich normaliter im Mundspeichel.

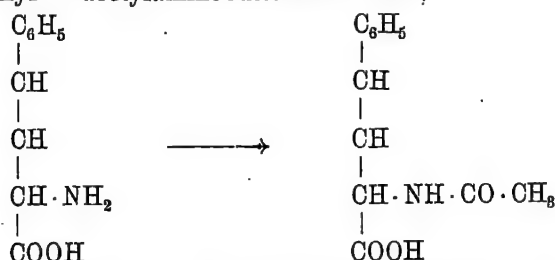
Isäthionsäure (Oxyäthylsulfosäure) geht unter Abspaltung von Äthylalkohol in unterschwefelige Säure über



#### g) Acetylierung

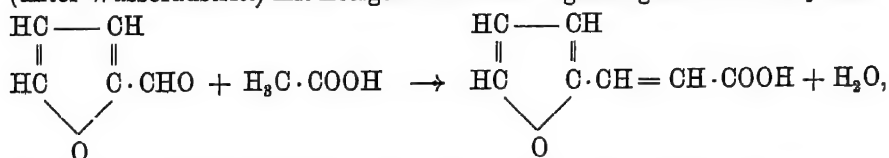
Kaninchen verwandeln m- und p-Aminobenzoesäure in m-, resp. p-Acetylaminobenzoesäure,  $\text{C}_6\text{H}_4 \begin{array}{l} \text{NH} \cdot \text{CO} \cdot \text{CH}_3 \\ \text{COOH} \end{array}$ . Auch Substanzen, die in m- oder p-Aminobenzoesäure übergehen, wie Amino- oder Nitrobenzaldehyd, werden acetyliert.

$\gamma$ -Phenyl- $\alpha$ -Aminobuttersäure geht beim Hund zum großen Teil in  $\gamma$ -Phenyl- $\alpha$ -acetylaminobuttersäure über,



Phenylaminoessigsäure in Phenylacetylaminooessigsäure.

Furfurol (Furanaldehyd) paart sich beim Hund und Kaninchen (unter Wasseraustritt) mit Essigsäure zu der ungesättigten Furfurakrylsäure

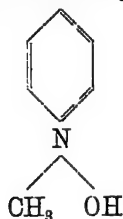


welche als Glykokollderivat durch die Nieren den Körper verläßt.

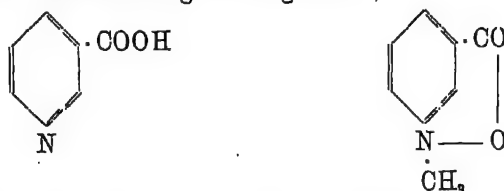
Ein interessantes Beispiel von Acetylierung stellt die Bildung der Merkaptursäuren dar, die auf Eingabe von Halogenbenzol entstehen (s. bei Paarung mit Cystein).

#### h) Alkylierung

$\alpha$ . Methylierung. Pyridin geht im Organismus des Hundes und des Huhnes in Methylpyridylammoniumhydroxyd über,

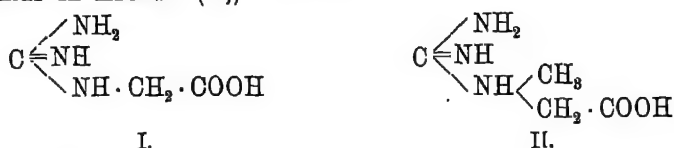


Nikotinsäure ( $\beta$ -Pyridinkarbonsäure) wird beim Hund unter Methylierung und Betainbildung zu Trigonellin,

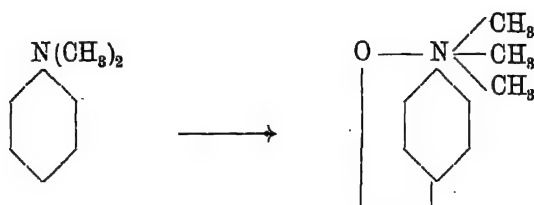


Selenige und tellurige Säure gehen in Dimethylselen,  $\text{Se}(\text{CH}_3)_2$ , resp. Dimethyltellur,  $\text{Te}(\text{CH}_3)_2$ , über.

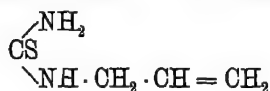
Glukocyamin (Guanidinessigsäure)(I) verwandelt sich im Kaninchenorganismus in Kreatin (II),



Im Organismus des Kaninchens erfährt Dimethylanilin eine Methylierung am Stickstoff unter Bildung von p-Trimethylphenolammonium,

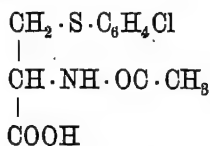


$\beta$ . Äthylierung. Thioharnstoff,  $\text{CS}(\text{NH}_2)_2$ , giebt im Organismus zur Bildung von Alkylsulfid, wahrscheinlich Äthylsulfid Anlaß. Dasselbe tun Dimethylthioharnstoff und Thiosinamin (Allylthioharnstoff),



#### 1) Paarung mit Cystein

Beim Hund verbindet sich peroral eingegebenes Chlor- und Brombenzol mit Cystein ( $\alpha$ -Amino- $\beta$ -thiomilchsäure), das seinerseits unter Bindung einer Acetylgruppe zur Entstehung von Halogenphenylmerkaptursäure Anlaß gibt.



Diese paart sich mit Glukuronsäure und geht in dieser Form in den Harn über.

Auch fertiges Halogenphenylcystein geht unter Acetylierung in Halogenphenylmerkaptursäure über.

### b) Spezieller Teil

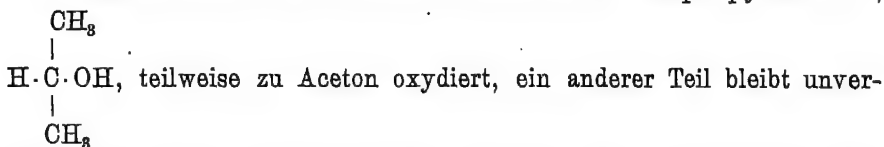
Wir verfolgen nun, angeordnet in der gleichen Reihenfolge, wie sie in diesem Werke besprochen wurden, die einzelnen Verbindungen bei ihrem Durchgang durch den Organismus.

$\alpha$ . Aliphatische Verbindungen. Das Schicksal der unsubstituierten aliphatischen Kohlenwasserstoffe ist mit Sicherheit nicht bekannt. Es scheint, als ob sie wenn auch schwer, so doch abgebaut würden.

Trimethyläthylen (Pental),  $\begin{matrix} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{matrix} > \text{C} = \text{CH} \cdot \text{CH}_3$ , und Oktylen (Kapriolen) werden vom Kaninchen durch Lösung der Doppelbindung und Aufnahme von Wasser zu den entsprechenden Alkoholen oxydiert, die sich, wie alle tertiären Alkohole, mit Glukuronsäure paaren und in dieser Form ausgeschieden werden.

Von den primären Alkoholen werden, wenigstens die niederen, bis auf Spuren, die unverändert in den Harn übergehen, vollständig zu Kohlensäure und Wasser oxydiert. Nur Methylalkohol macht eine Ausnahme, indem er der Verbrennung entgeht und zum größten Teil als Ameisensäure ausgeschieden wird. Die Oxydation dürfte über die Aldehyd- und Karbonsäurestufe gehen, wenngleich dieser Übergang bei primären Alkoholen bisher nicht beobachtet werden können.

Unter den sekundären Alkoholen wird Isopropylalkohol,

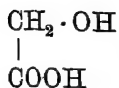


ändert resp. wird mit Glukuronsäure gepaart und in dieser Form ausgeschieden. Höhere Alkohole bleiben zumeist unangegriffen und verlassen den Organismus nach Paarung mit Glukuronsäure.

Tertiäre Alkohole, wie Trimethylkarbinol (tertiärer Butylalkohol),  $\begin{matrix} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{matrix} > \text{C} \cdot \text{OH}$ , und Dimethyläthylkarbinol (tertiärer Amylalkohol, Amylen),  $\begin{matrix} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{matrix} > \text{C} \cdot \text{OH}$ , passieren den Organismus unverändert

resp. verlassen ihn als gepaarte Glukuronsäuren.

Unter den mehrwertigen Alkoholen wird Äthylenglykol,  $\begin{array}{c} \text{CH}_2 \cdot \text{OH} \\ | \\ \text{CH}_2 \cdot \text{OH} \end{array}$ , zum größten Teil verbrannt, zu einem geringen zu Glykolsäure,



, und Oxalsäure oxydiert, welch letztere als solche ausgeschieden

wird. Propylenglykol,  $\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ | \\ \text{CH} \cdot \text{OH} \\ | \\ \text{CH}_2\text{OH} \end{array}$ , wird verbrannt. Das vierfach alky-

lierte Äthylenglykol (Pinakon),  $\begin{array}{c} (\text{CH}_3)_2 - \text{C} \cdot \text{OH} \\ | \\ (\text{CH}_3)_2 - \text{C} \cdot \text{OH} \end{array}$ , wird, als tertiärer

Alkohol, nicht angegriffen, sondern an Glukuronsäure gebunden ausgeschieden.

Glycerin,  $\begin{array}{c} \text{CH}_2 \cdot \text{OH} \\ | \\ \text{CH} \cdot \text{OH} \\ | \\ \text{CH}_2 \cdot \text{OH} \end{array}$ , wird ziemlich leicht verbrannt, der vierwertige

Erythrit,  $\begin{array}{c} \text{CH}_2 \cdot \text{OH} \\ | \\ (\text{CH} \cdot \text{OH})_2 \\ | \\ \text{CH}_2 \cdot \text{OH} \end{array}$ , der fünfwertige Quercit,  $\begin{array}{c} \text{CH}_2 \cdot \text{OH} \\ | \\ (\text{CHOH})_3 \\ | \\ \text{CH}_2 \cdot \text{OH} \end{array}$ , und der

sechswertige Mannit,  $\begin{array}{c} \text{CH}_2 \cdot \text{OH} \\ | \\ (\text{CH} \cdot \text{OH})_4 \\ | \\ \text{CH}_2 \cdot \text{OH} \end{array}$ , hingegen schwer. Sie werden größten-

teils unverändert ausgeschieden. Wohl aber wird der sechswertige Sorbit, ein Isomerer des Mannits, welcher der der Dextrose entsprechende Alkohol ist, wieder leicht verbrannt. Diese Erscheinung, daß von Isomeren nur derjenige verbrannt wird, der im normalen Stoffwechsel eine Rolle spielt oder wenigstens normalen Stoffwechselprodukten nahe steht, ist häufig zu beobachten.

Unter den aliphatischen Aldehyden werden die niederen zu den entsprechenden Säuren oxydiert, welche dann verbrennen. Einzig Formaldehyd,  $\text{H} \cdot \text{CHO}$ , macht eine Ausnahme. Er wird zwar zu Ameisensäure,  $\text{H} \cdot \text{COOH}$ , oxydiert, doch wird diese, wie wir sehen werden, nur zum geringsten Teil verbrannt, zum größten unverändert ausgeschieden. Acetaldehyd wird zu Essigsäure oxydiert und diese verbrannt, Butylaldehyd zu Buttersäure usw. Auch Paraldehyd wird verbrannt. Die Isoverbindungen verhalten sich anders als die der n-Reihe. Isobutylaldehyd,  $\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \diagup \\ \text{CH} \cdot \text{CHO} \end{array}$ , Isovalerylaldehyd,  $\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \diagup \\ \text{CH} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CHO} \end{array}$ , werden nur zum Teil oxydiert, zu einem anderen zu den entsprechenden Alkoholen reduziert und diese als gepaarte Glukuronsäuren aus-

geschieden. Dasselbe Schicksal erfahren die höheren Aldehyde der n-Reihe, vom Oenanthol (Heptylaldehyd) an aufwärts.

Aliphatische Ketone werden zum größten Teil verbrannt, zu einem geringeren verlassen sie den Organismus unzersetzt, und zwar ist der wieder ausgeschiedene Anteil um so größer, je mehr Methylgruppen ein Keton enthält. Noch ein anderer Teil wird zum entsprechenden Alkohol

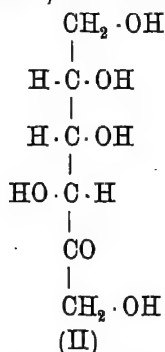
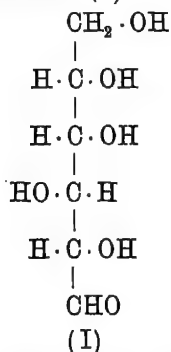
reduziert. So wird Aceton zu Isopropylalkohol,  $\begin{matrix} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{matrix} > \text{CH} \cdot \text{OH}$ , der wie alle sekundären Alkohole als gepaarte Glukuronsäure ausgeschieden wird. Der Hund und das Kaninchen scheiden Aceton zu 77 % wieder aus.

Ketoxime werden zerlegt und jeder Teil geht seinen eigenen Weg.

Aldehydalkohole (Aldosen) und Ketonalkohole (Ketosen), die Zucker, werden verbrannt. Das gilt auch für den einfachsten Zucker,

den Glykolaldehyd,  $\begin{matrix} \text{CH}_2 \cdot \text{OH} \\ | \\ \text{CHO} \end{matrix}$ . Unter den 3-, 4-, 5-, usw. kohlenstoff-

haltigen Zuckern werden im Organismus des gesunden Menschen von den verschiedenen Stereoisomeren nur diejenigen oxydiert, deren Struktur der der Dextrose (I) und Lävulose (II) entspricht, die anderen leisten



dem Abbau Widerstand. Der Abbau der Hexosen geht über Milchsäure und Brenztraubensäure.

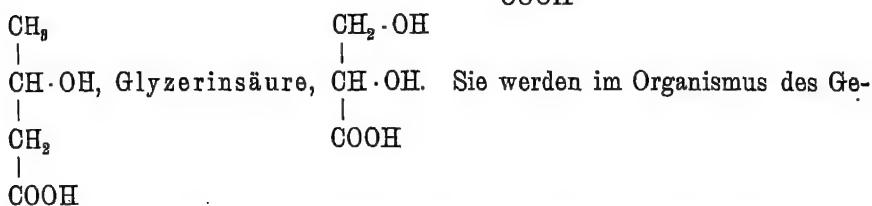
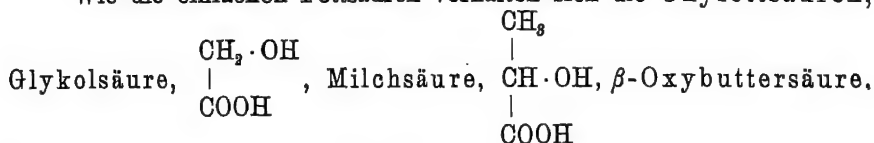
Äther werden vollkommen oxydiert, z. T. aber auch bei reichlicher Zufuhr mit der Atmungsluft unverändert ausgeschieden.

Die einbasischen aliphatischen Karbonsäuren werden durch die ganze Reihe hindurch bis hinauf zu den hohen Gliedern mit 20 Kohlenstoffatomen vollständig zu Kohlensäure und Wasser verbrannt. Eine Ausnahme macht das erste Glied der Reihe, die Ameisensäure,  $\text{H} \cdot \text{COOH}$ , welche zum größten Teil unverändert in den Harn übergeht.

Wie der Abbau der Fettsäuren vor sich geht, ist noch nicht mit Sicherheit ermittelt. Doch dürfte als feststehend betrachtet werden, daß der Angriff nicht an den endständigen Kohlenstoffatomen erfolgt, sondern am  $\beta$ -Kohlenstoff zur Karboxylgruppe. Es kommt zur Bildung eines Ketons, worauf dann die diesseits der Carbonylgruppe gelegene zwei-

gliederige Kette abgesprengt wird. Der Ketonbildung geht vielleicht eine Loslösung von Wasserstoffatomen voraus unter Eintritt einer Doppelbindung, worauf durch Herantritt eines Moleküls Wasser eine  $\beta$ -Oxysäure entsteht, die dann zur Ketosäure oxydiert wird. Wir werden auf diese Verhältnisse bei den aromatischen Karbonsäuren eingehen, welche viel genauer untersucht sind.

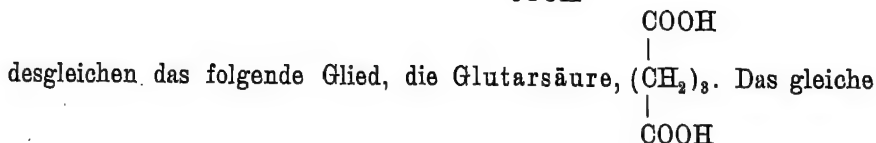
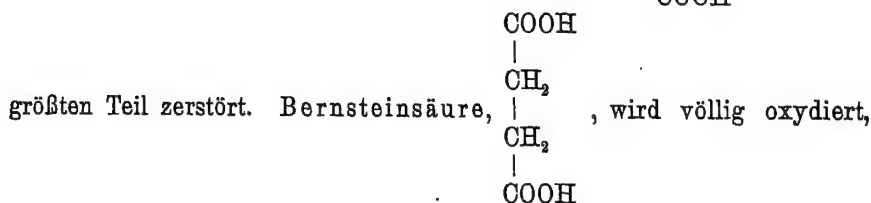
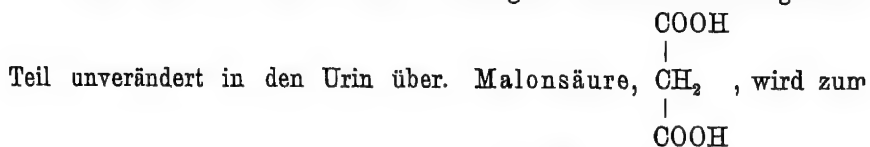
Wie die einfachen Fettsäuren verhalten sich die Oxyfettsäuren,



Von den Aldehydsäuren wird Glyoxylsäure,  $\begin{array}{c} \text{CHO} \\ | \\ \text{COOH} \end{array}$ , zum größten Teil verbrannt, zu einem ganz geringen geht sie in Oxalsäure über.

Von den Ketosäuren wird Brenztraubensäure,  $\text{CH}_3 \cdot \text{CO} \cdot \text{COOH}$ , völlig verbrannt, ebenso Acetessigsäure,  $\text{CH}_3 \cdot \text{CO} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{COOH}$ . Diese zerfällt, wie schon gesagt, in Aceton und Essigsäure, die beide verbrennen. Lävulinsäure ( $\gamma$ -Ketobaldriansäure),  $\text{CH}_3 \cdot \text{CO} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{COOH}$ , wird zum größten Teil unverändert ausgeschieden. Aus einem anderen spaltet sich Aceton ab.

Unter den zweibasischen Säuren geht Oxalsäure zum größten



gilt für die Oxysäuren, die Tartronsäure,  $\begin{array}{c} \text{COOH} \\ | \\ \text{CH} \cdot \text{OH} \\ | \\ \text{COOH} \end{array}$ , die Mesoxalsäure,

$\begin{array}{c} \text{COOH} \\ | \\ \text{C}(\text{OH})_2, \text{ die Äpfelsäure, } \\ | \\ \text{COOH} \end{array}$   $\begin{array}{c} \text{COOH} \\ | \\ \text{CH} \cdot \text{OH} \\ | \\ \text{CH}_2 \\ | \\ \text{COOH} \end{array}$ , und die Zitronensäure,

$\begin{array}{c} \text{CH}_2 \cdot \text{COOH} \\ | \\ \text{C}(\text{OH}) \cdot \text{COOH}. \text{ Die Weinsäure, } \\ | \\ \text{CH}_2 \cdot \text{COOH} \end{array}$   $\begin{array}{c} \text{COOH} \\ | \\ (\text{CH} \cdot \text{OH})_2, \text{ wird nur zum Teil ver-} \\ | \\ \text{COOH} \end{array}$

brannt. Doch verhalten sich die vier Stereoisomeren verschieden. l-Weinsäure und Mesoweinsäure werden am vollständigsten und ziemlich in gleichem Umfange oxydiert, in viel geringerem die d-Weinsäure und am wenigsten die Traubensäure. Sie erleidet im Organismus keine Zerlegung in ihre beiden optischen Komponenten, sondern wird als solche ausgeschieden, d. h. der verbrannte Teil, der etwa 60 % der aufgenommenen Menge ausmacht, umfaßt beide optischen Komponenten, was so viel besagen will, als daß beide Komponenten gleichmäßig verbrannt werden.

$\begin{array}{c} \text{COOH} \\ | \\ \text{Zuckersäure, } (\text{CH} \cdot \text{OH})_4, \text{ wird zum größten Teil verbrannt.} \\ | \\ \text{COOH} \end{array}$

$\begin{array}{c} \text{CH}_2 \cdot \text{OH} \\ | \\ \text{Glukonsäure, } (\text{CHOH})_4, \text{ wird verbrannt.} \\ | \\ \text{COOH} \end{array}$

Acetondikarbonsäure,  $\text{CO}(\text{CH}_2 \cdot \text{COOH})_2$ , wird unverändert ausgeschieden.

Unter den ungesättigten Fettsäuren wird Akrylsäure,  $\text{CH}_2 = \text{CH} \cdot \text{COOH}$ , im Organismus zerstört. Für Dimethylakrylsäure,  $\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{array} > \text{C} = \text{CH} \cdot \text{COOH}$ , ist nachgewiesen, daß sie im Organismus zunächst in Acetessigsäure verwandelt wird, was wohl so geschehen dürfte, daß vorerst durch Wasseranlagerung  $\beta$ -Oxyisovaleriansäure entsteht, die dann zu Acetessigsäure abgebaut wird. Das gleiche gilt für Krotonsäure,  $\text{CH}_3 \cdot \text{CH} = \text{CH} \cdot \text{COOH}$ , die eine ähnliche Wandlung durchmachen dürfte.

Die Einführung von Halogen in die aliphatischen Körper erschwert ihre Verbrennung.

Chloroform,  $\text{CHCl}_3$ , wird zum Teil zerstört unter Abspaltung von Chlor, zum Teil verläßt es unverändert den Organismus, resp. paart sich nach vorgängiger Reduktion zu Trichlormethylalkohol mit Glukuronsäure. Ähnlich verhält sich Methylenchlorid,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , während Tetrachlorkohlenstoff,  $\text{CCl}_4$ , gar nicht zersetzt wird.

Bromoform,  $\text{CHBr}_3$ , wird verbrannt und gibt zur Ausscheidung von Bromiden Anlaß.

Jodoform,  $\text{CHI}_3$ , wird verbrannt. Das Jod gelangt in Form von Jodiden und Jodaten zur Ausscheidung.

Nach Zufuhr von Bromäthyl,  $\text{C}_2\text{H}_5\cdot\text{Br}$ , treten ziemlich erhebliche Mengen von Brom im Harn auf.

Jodäthyl,  $\text{C}_2\text{H}_5\cdot\text{J}$ , wird zerlegt und gibt zur Ausscheidung von Jodiden im Harn Anlaß.

Trichloräthylalkohol,  $\text{CCl}_3\cdot\text{CH}_2\cdot\text{OH}$ , Trichlorbutylalkohol,  $\text{CH}_3\cdot\text{CHCl}\cdot\text{CCl}_2\cdot\text{CH}_2\text{OH}$ , passieren den Organismus zum größten Teil unverändert, resp. werden als Glukuronsäurederivate (Urochloral-, Urobutylchloralsäure) ausgeschieden.

Trichloraldehyd (Chloral, resp. Chloralhydrat),  $\text{CCl}_3\cdot\text{CHO} + \text{H}_2\text{O}$ , und Butylchloral,  $\text{CH}_3\cdot\text{CHCl}\cdot\text{CCl}_2\cdot\text{CHO}$ , werden zu Trichloräthyl-, resp. Trichlorbutylalkohol reduziert und mit Glukuronsäure gepaart im Harn ausgeschieden. Nur ein geringer Teil entgeht der Umwandlung und wird in unveränderter Form eliminiert. Ein anderer, ebenfalls geringer Teil wird im Organismus abgebaut und das Chlor in ionisierter Form ausgeschieden.

Bromalhydrat,  $\text{CBr}_3\cdot\text{CHO} + \text{H}_2\text{O}$ , wird ebenfalls als gepaarte Glukuronsäure (Urobromalsäure) eliminiert.

Chloraceton,  $\text{CH}_3\cdot\text{CO}\cdot\text{CH}_2\text{Cl}$ , wird zu Chlorisopropylalkohol reduziert, der mit Glukuronsäure gepaart ausgeschieden wird. Dasselbe gilt für seine höheren Homologe.

Aus Halogenessigsäure (Mono-, Di-, Tribrom-, resp. -chloroessigsäure) wird Brom, resp. Chlor leicht abgespalten und der organische Rest verbrannt. Das gleiche gilt für Trichlorbuttersäure,  $\text{C}_3\text{H}_4\cdot\text{Cl}_3\cdot\text{COOH}$ .

Aus Dichloroessigsäureäthylester,  $\text{CHCl}_2\cdot\text{COO}\cdot\text{C}_2\text{H}_5$ , wird Chlor nicht abgespalten. Die Ester werden weniger leicht zerlegt als die freien Säuren, resp. ihre Salze.

Aus Bromderivaten wird Brom im allgemeinen leicht abgespalten, ebenso Jod aus Jodverbindungen.

Die Karbonsäureester werden verseift und beide Teile verbrannt. Die Verseifung erfolgt schon im Darm unter dem Einfluß der Verdauungsfermente. Essigsäureäthylester,  $\text{CH}_3\cdot\text{COO}\cdot\text{C}_2\text{H}_5$ , wird in Essigsäure und Äthylalkohol zerlegt, Acetessigester,  $\text{CH}_3\cdot\text{CO}\cdot\text{CH}_2\cdot\text{COO}\cdot\text{C}_2\text{H}_5$ , in Acetessigsäure und Äthylalkohol.



Ester anorganischer Säuren, die im Organismus schwer verseift werden, entgehen der Verbrennung. So passieren Äthyl- und Amylschwefelsäure,  $C_2H_5 \cdot O \cdot SO_3H$ , bzw.  $C_6H_{11} \cdot O \cdot SO_3H$ , den Organismus unverändert.

Von den Säureamiden werden die niederen nur schwer, die höheren leichter abgebaut. Dabei wird die Aminogruppe zu Harnstoff, während der Säureanteil verbrennt.

Acetamid,  $CH_3 \cdot CO \cdot NH_2$ , und Oxamid,  $\begin{array}{c} CO \cdot NH_2 \\ | \\ CO \cdot NH_2 \end{array}$ , sowie Oxaminsäure,  $\begin{array}{c} CO \cdot NH_2 \\ | \\ COOH \end{array}$ , werden zum größten Teil unverändert ausgeschieden.

Vom Äthylester der letzteren, dem Oxamäthan,  $\begin{array}{c} CO \cdot NH_2 \\ | \\ COO \cdot C_2H_5 \end{array}$ , wird die Alkylgruppe abgespalten und die Oxaminsäure als solche ausgeschieden.

Äpfelsäureamid,  $\begin{array}{c} CO \cdot NH_2 \\ | \\ CH_2 \\ | \\ CH \cdot OH \\ | \\ CO \cdot NH_2 \end{array}$ , und Succinimid,  $\begin{array}{c} CO \\ | \\ CH_2 \\ | \\ CH_2 \\ | \\ CO \end{array} \diagup \diagdown NH$ , verbrennen nur schwer.

Allophansäureamid (Biuret, Urokarbaminsäureamid)

$\begin{array}{c} NH_2 \\ / \\ CO \\ \backslash \\ NH \cdot CO \cdot NH_2 \end{array}$ , geht quantitativ in den Harn über, während der Allo-

phansäureäthylester,  $\begin{array}{c} NH_2 \\ / \\ CO \\ \backslash \\ NH \cdot COO \cdot C_2H_5 \end{array}$ , völlig verbrennt. Auch

Parabansäure,  $\begin{array}{c} NH \cdot CO \\ / \quad | \\ CO \quad NH \cdot CO \\ \backslash \quad | \\ NH \cdot CO \end{array}$ , wird zum größten Teil zerstört, ein geringer geht unverändert in den Harn über.

Alloxan,  $\begin{array}{c} NH \cdot CO \\ / \quad \backslash \\ CO \quad CO \\ \backslash \quad / \\ NH \cdot CO \end{array}$ , wird größtenteils zerstört, während ein geringer Teil als Parabansäure ausgeschieden wird.

Oxalursäure,  $\begin{array}{c} COOH \\ | \\ CO \cdot NH \cdot CO \cdot NH_2 \end{array}$ , wird vollständig zerstört.

Diäthylmalonylharnstoff,  $\begin{array}{c} C_2H_5 \quad \backslash \quad CO \cdot NH \\ \quad \quad \quad C \\ C_2H_5 \quad / \quad CO \cdot NH \end{array} \diagup \diagdown CO$ , wird zum größten Teil abgebaut, nur wenige Prozente der eingeführten Substanz entgehen der Verbrennung und erscheinen als solche im Harn.

Cyanwasserstoff (Blausäure),  $\text{CNH}$ , geht zum Teil unter Bindung eines Atoms Schwefel in Rhodanwasserstoffsäure,  $\text{CN} \cdot \text{SH}$ , über.

Wie Cyansäure,  $\text{CN} \cdot \text{OH}$ , sich im Organismus verhält, ist bisher noch nicht festgestellt. Cyanursäure, 
$$\begin{array}{c} \text{HO} \cdot \text{C} = \text{N} - \text{C} - \text{OH} \\ | \qquad \qquad \parallel \\ \text{N} = \text{C} - \text{N} \\ | \\ \text{OH} \end{array}$$
, passiert ihn zum Teil unverändert.

Von den Nitrilen wird das erste Glied der Reihe, das Acetonitril (Methylcyanid),  $\text{CH}_3 \cdot \text{CN}$ , das wenigst giftige, in beide Radikale zerlegt. Die Methylgruppe wird zu Ameisensäure oxydiert und die  $\text{CN}$ -Gruppe verbindet sich mit einer Sulfhydrylgruppe ( $-\text{SH}$ ) zu Rhodanwasserstoffsäure. Auch Propio-, Butyro-, Kapronitril unterliegen dem gleichen Schicksal, mit dem Unterschied, daß das Alkyl völlig verbrennt. Auch Dinitrile werden zerlegt. So Oxalsäuredinitril, 
$$\begin{array}{c} \text{CO} \cdot \text{CN} \\ | \\ \text{CO} \cdot \text{CN} \end{array}$$
. Desgleichen Cyangas,  $(\text{CN})_2$ , Malo-, Succinyl- und Glutaminsäurenitril.

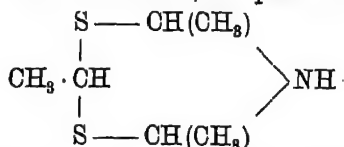
Cyanamid,  $\text{CN} \cdot \text{NH}_2$ , wird gleichfalls zerlegt.

Unter den Schwefelverbindungen mit nicht oxydiertem Schwefel werden Methyl- und Äthylmerkaptan,  $\text{CH}_3 \cdot \text{SH}$  und  $\text{C}_2\text{H}_5 \cdot \text{SH}$ , größtenteils verbrannt, ein geringer Teil passiert den Organismus unverändert.

Die Thioaldehyde werden nicht verbrannt. So z.B. Thioaldehyd,  $\text{CH}_3 \cdot \text{CSH}$ .

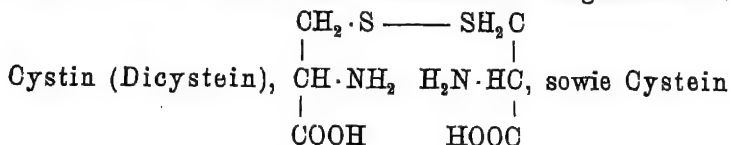
Trithioaldehyd,  $(\text{CH}_3 \cdot \text{CHS})_3$ , geht unverändert durch den Organismus.

Thialdin wird nicht verbrannt, es paart sich mit Schwefelsäure



und verläßt den Organismus als Ätherschwefelsäure. Das gleiche gilt für Karbothialdin.

Die Thiosäuren werden verbrannt. So Thioglykolsäure,  $\text{HS} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{COOH}$ , deren Schwefel als Schwefelsäure ausgeschieden wird.



$$\begin{array}{c} \text{CH}_2 \cdot \text{SH} \\ | \\ (\alpha\text{-Amino-}\beta\text{-thiomilchsäure}), \text{CH} \cdot \text{NH}_2 \\ | \\ \text{COOH} \end{array}$$

werden der Hauptsache nach

oxydiert und der Schwefel als Schwefelsäure ausgeschieden. Zum Teil gehen sie unter Dekarboxylierung und Oxydation an der Sulfhydrylgruppe

$$\begin{array}{c} \text{CH}_2 \cdot \text{SO}_2 \cdot \text{OH} \\ | \\ \text{CH}_2 \cdot \text{NH}_2 \end{array}$$

in Taurin (Aminoäthylsulfosäure), über, das einen normalen

Gallenbestandteil darstellt. Beim Fleischfresser (Hund, Katze) geht Cystin unter Dekarboxylierung, Desaminierung und Oxydation an der Sulfhydrylgruppe in Äthylsulfid,  $(\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{S}$ , über, beim Pflanzenfresser (Kaninchen)

nicht. Dort wird ein Teil bis zur Thioschwefelsäure,  $\begin{array}{c} \diagup \text{SH} \\ \text{SO}_2 \\ \diagdown \text{OH} \end{array}$ , oxydiert.

$$\begin{array}{c} \diagup \text{SH} \\ \text{CS} \\ \diagdown \text{O} \cdot \text{C}_2\text{H}_5 \end{array}$$

Xanthogensäure, wird glatt in Schwefelkohlenstoff und Äthylalkohol gespalten.

Sulfide, z. B. Äthylsulfid,  $(\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{S}$ , werden nicht verbrannt.

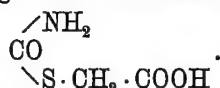
$$\begin{array}{c} \diagup \text{NH}_2 \\ \text{CS} \\ \diagdown \text{NH}_2 \end{array}$$

Schwefelharnstoff, wird unverändert ausgeschieden.

$$\begin{array}{c} \diagup \text{NH}_2 \\ \text{CS} \\ \diagdown \text{O} \cdot \text{C}_2\text{H}_5 \end{array}$$

Thiokarbaminsäureäthylester, und Thiourethan,  $\begin{array}{c} \diagup \text{NH}_2 \\ \text{CO} \\ \diagdown \text{S} \cdot \text{C}_2\text{H}_5 \end{array}$ , werden beide zersetzt und der Schwefel zu Schwefelsäure

oxydiert. Das gleiche gilt für Karbaminthioglykolsäure,



Thiocyansäure (Rhodanwasserstoffsäure),  $\text{CNSH}$ , geht fast quantitativ in den Harn über.

Die Verbindungen mit oxydiertem Schwefel sind nur schwer angreifbar. Äthylsulfosäure,  $\text{C}_2\text{H}_5 \cdot \text{SO}_3\text{H}$ , wird nicht oxydiert, desgleichen nicht Sulfoessigsäure,  $\text{H} \cdot \text{SO}_3 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{COOH}$ , und Äthandisulfosäure,  $\text{CH}_3 \cdot \text{SO}_3\text{H}$

$$\begin{array}{c} | \\ \text{CH}_2 \cdot \text{SO}_3\text{H} \end{array}$$

Dagegen wird das Oxyprodukt der Äthylsulfosäure, die

$$\begin{array}{c} \text{CH}_2 \cdot \text{OH} \\ | \\ \text{CH}_2 \cdot \text{SO}_3\text{H} \end{array}$$

Isäthionsäure (Oxyäthylsulfosäure), verbrannt und ihr Schwefel als Schwefelsäure ausgeschieden. Das Hydroxyl erleichtert

somit den Angriff. Aus dem Verhalten der Isäthionsäure kann man schließen, daß die Äthylsulfosäure nicht zur Alkoholsäure oxydiert wird.

Die Aminoverbindung der Äthylsulfosäure, das Taurin (Amino-äthylsulfosäure),  $\begin{array}{c} \text{CH}_2 \cdot \text{NH}_2 \\ | \\ \text{CH}_2 \cdot \text{SO}_3\text{H} \end{array}$ , wird nur schwer angegriffen. Sie addiert einen Karbaminsäurerest und wird als Taurokarbaminsäure,  $\text{NH}_2 \cdot \text{CO} \cdot \text{NH} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{SO}_3\text{H}$ , ausgeschieden. Ein Teil verläßt den Körper unverändert.

Unter den Sulfonen werden Diäthylsulfon,  $\text{SO}_2(\text{C}_2\text{H}_5)_2$ , Äthylen-disulfon,  $\begin{array}{c} \text{CH}_2 \cdot \text{SO}_2 \cdot \text{C}_2\text{H}_5 \\ | \\ \text{CH}_2 \cdot \text{SO}_2 \cdot \text{C}_2\text{H}_5 \end{array}$ , Methylendimethyl- und Methylen-

diäthylsulfon,  $\begin{array}{c} \text{SO}_2 \cdot \text{CH}_3 \\ / \quad \backslash \\ \text{CH}_2 \quad \text{CH}_2 \\ \backslash \quad / \\ \text{SO}_2 \cdot \text{CH}_3 \end{array}$ , resp.  $\begin{array}{c} \text{SO}_2 \cdot \text{C}_2\text{H}_5 \\ / \quad \backslash \\ \text{CH}_2 \quad \text{CH}_2 \\ \backslash \quad / \\ \text{SO}_2 \cdot \text{C}_2\text{H}_5 \end{array}$ , im Organismus nicht

angegriffen. Methenyldisulfone,  $\begin{array}{c} \text{R}' \quad \text{SO}_2 \cdot \text{R} \\ \quad \quad \backslash \quad / \\ \quad \quad \text{C} \\ \quad \quad / \quad \backslash \\ \text{H} \quad \text{SO}_2 \cdot \text{R} \end{array}$ , werden zum größten

Teil zersetzt. Die Ketondisulfone,  $\begin{array}{c} \text{R} \quad \text{SO}_2 \cdot \text{R} \\ \quad \quad \backslash \quad / \\ \quad \quad \text{C} \\ \quad \quad / \quad \backslash \\ \text{R} \quad \text{SO}_2 \cdot \text{R} \end{array}$ , werden so gut wie

in ihrer Totalität umgewandelt. Interessant ist, daß Äthylen-disulfon und die Methylendialkylsulfone, die im Organismus der Zersetzung widerstehen, schon beim Erwärmen mit alkoholischer Kalilauge, bzw. wässerigem Alkali verseift werden, während die im Organismus leicht zersetzbaren Ketondisulfone (wie Sulfonal und seine Verwandten) gegenüber chemischen Agentien (wie Alkalien, starken Säuren und kräftigen Oxydationsmitteln) die größte Widerstandskraft besitzen.

Die Körper der Sulfonalgruppe werden größtenteils derart zersetzt, daß die Alkylsulfogruppen abgespalten werden und als Alkylsulfosäuren in den Harn übergehen, während der schwefelfreie Teil völlig verbrannt wird. Nur ein geringer Teil der Substanz geht unverändert in den Harn über.

**β. Aromatische Verbindungen.** Ein besonderes Interesse bietet das Verhalten der aromatischen Verbindungen im Organismus.

Im allgemeinen verhält sich der Benzolring sehr resistent. Die Veränderungen, die er erleidet, beschränken sich auf seine Seitenketten oder es findet ein Vertausch der Kernwasserstoffe gegen Hydroxyle statt. Unter gewissen Umständen d. h. beim Vorhandensein bestimmter prosthetischer Gruppen, erfolgt aber auch ein totaler Abbau zu Kohlensäure und Wasser. Das ist namentlich bei jenen Verbindungen der Fall, die im normalen Stoffwechsel vorkommen, z. B. bei den das Eiweißmolekül zusammensetzenden und im Zwischenstoffwechsel erscheinenden

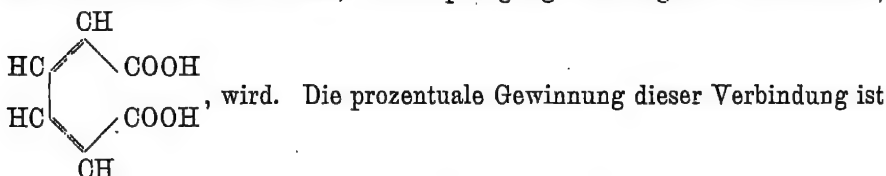
Aminokörpern. In der übergroßen Mehrzahl der übrigen, also körperfremden Substanzen geht die Zerstörung viel schwieriger vor sich.

Benzol und seine höheren Kernhomologen, Naphthalin, Phenanthren, Anthracen, werden in geringer Menge zu den entsprechenden Phenolen (Phenol,  $\alpha$ -Naphthol, Phenanthrol, Anthrakol) oxydiert.

Beim Benzol geht die Oxydation noch weiter, indem es in geringerem Umfang zu p- und o-Dioxybenzol (Hydrochinon und Resorcin) umgewandelt wird. Auch Naphthalin geht zum Teil in Dioxynaphthalin über.

Die Phenole paaren sich mit Schwefelsäure oder Glukuronsäure und gehen in dieser Form in den Harn über. Phenol selbst und Oxydiphenyl werden vorwiegend an Schwefelsäure, seine Kernhomologen, Naphthol, Phenanthrol usw. dagegen an Glukuronsäure gebunden.

Es ist nicht ausgemacht, ob nicht ein Teil des Benzols im Stoffwechsel völlig verbrennt. Die Annahme eines solchen Prozesses hat um so mehr Berechtigung, als von den eingegebenen Benzolkörpern stets nur ein relativ geringer Bruchteil in Form ihrer Umwandlungsprodukte im Harn erscheint. Zudem ist festgestellt, daß Benzol (im Organismus des Kaninchens und Hundes) unter Sprengung des Ringes zu Mukonsäure,



zwar sehr gering. Bei ihrer leichten Oxydierbarkeit ist aber eine umfangreichere Ausbeute gar nicht zu erwarten.

Enthält das Benzol eine Seitenkette, so wird diese zu COOH oxydiert. Toluol,  $\text{C}_6\text{H}_5 \cdot \text{CH}_3$ , wird zu Benzoesäure, die mit Glykokoll gepaart als Hippursäure zur Ausscheidung kommt. Auch Äthylbenzol,  $\text{C}_6\text{H}_5 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_3$ , Propylbenzol,  $\text{C}_6\text{H}_5 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_3$ , werden zu Benzoesäure oxydiert. Chlor- und Bromtoluol werden zu Chlor- (resp. Brom-) benzoesäure.

Die Oxydation prosthetischer Alkyle geht über die Alkoholstufe. Wir ersehen dies aus dem Umstande, daß Nitrotoluol,  $\text{C}_6\text{H}_4 \begin{smallmatrix} \nearrow \text{NO}_2 \\ \searrow \text{CH}_3 \end{smallmatrix}$ , nicht als Nitrobenzoesäure, sondern als Nitrobenzylalkohol,  $\text{C}_6\text{H}_4 \begin{smallmatrix} \nearrow \text{NO}_2 \\ \searrow \text{CH}_2 \cdot \text{OH} \end{smallmatrix}$ , bzw. als dessen Glukuronsäurederivat ausgeschieden wird. Durch die Paarung wird der Alkohol vor weiterer Oxydation geschützt.

Ist eine Seitenkette verzweigt, so bleibt sie unberührt, der Angriff erfolgt am Ring. Isopropylbenzol,  $\text{C}_6\text{H}_5 \cdot \text{CH} \begin{smallmatrix} \nearrow \text{CH}_3 \\ \searrow \text{CH}_3 \end{smallmatrix}$ , wird zum Phenol

oxydiert. Desgleichen  $\alpha$ -Isobutylbenzol,  $C_6H_5 \cdot CH_2 \cdot CH \begin{smallmatrix} \nearrow CH_3 \\ \searrow CH_3 \end{smallmatrix}$ , und  $\beta$ -Isobutylbenzol,  $C_6H_5 \cdot CH \begin{smallmatrix} \nearrow C_2H_5 \\ \searrow CH_3 \end{smallmatrix}$ .

Sind mehrere Seitenketten vorhanden, so wird nur eine davon zu COOH oxydiert. Die anderen bleiben unverändert. Xylol,  $C_6H_4 \begin{smallmatrix} \nearrow CH_3 \\ \searrow CH_3 \end{smallmatrix}$ , wird zu Toluylsäure,  $C_6H_4 \begin{smallmatrix} \nearrow CH_3 \\ \searrow COOH \end{smallmatrix}$ , Mesitylen (1-, 3-, 5-Trimethylbenzol),  $C_6H_3 \begin{smallmatrix} \nearrow CH_3 \\ \searrow CH_3 \\ \text{CH}_3 \end{smallmatrix}$ , zu Mesitylsäure,  $C_6H_3 \begin{smallmatrix} \nearrow CH_3 \\ \searrow CH_3 \\ \text{COOH} \end{smallmatrix}$ . Beide Säuren verbinden sich mit Glykokoll und werden als Tolursäure, Mesitylursäure ausgeschieden.

Ist eine der Ketten verzweigt, so bleibt diese verschont, die unverzweigte wird zu COOH oxydiert. p-Kymol,  $C_6H_4 \begin{smallmatrix} \nearrow CH_3 \\ \searrow CH \\ \text{CH}_3 \end{smallmatrix}$ , wird zu p-Kuminsäure (Isopropylbenzoesäure),  $C_6H_4 \begin{smallmatrix} \nearrow CH(CH_3)_2 \\ \searrow COOH \end{smallmatrix}$ , die als solche oder mit Glykokoll gepaart als Kuminursäure ausgeschieden wird. m-Kymol wird nicht bis zur Säure oxydiert, sondern bloß bis zum Alkohol,  $C_6H_4 \begin{smallmatrix} \nearrow CH(CH_3)_2 \\ \searrow CH_2 \cdot OH \end{smallmatrix}$ , der sich mit Glukuronsäure paart und in dieser Form ausgeschieden wird.

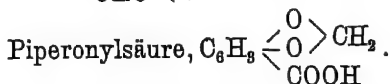
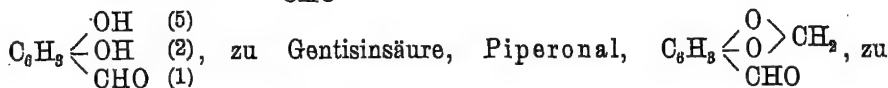
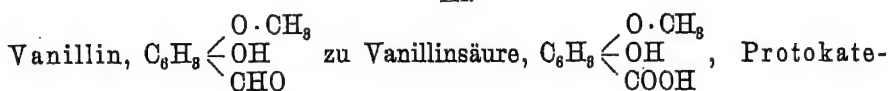
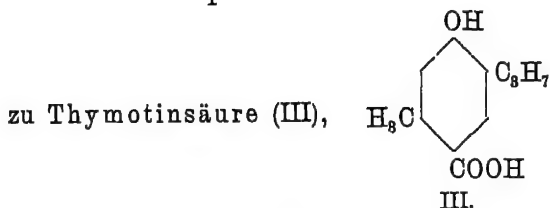
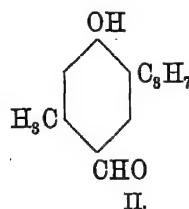
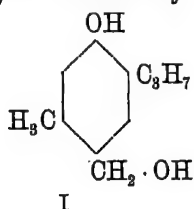
Es ist nicht uninteressant und für die Charakteristik der biologischen Umsetzungen von Wert, darauf hinzuweisen, daß bei der Oxydation des p-Kymols in vitro Toluylsäure,  $C_6H_4 \begin{smallmatrix} \nearrow COOH \\ \searrow CH_3 \end{smallmatrix}$ , und Terephthalsäure,  $C_6H_4 \begin{smallmatrix} \nearrow COOH(1) \\ \searrow COOH(4) \end{smallmatrix}$ , entstehen. Es wird also im Gegensatz zum Verhalten im Organismus die Isopropylgruppe zuerst angegriffen.

Von Benzolderivaten mit ungesättigten Seitenketten ist nur Styrol,  $C_6H_5 \cdot CH=CH_2$ , untersucht. Es paart sich, wohl nach Oxydation, mit Glukuronsäure und wird in dieser Form ausgeschieden.

Diphenylmethan,  $C_6H_5 \begin{smallmatrix} \nearrow \\ \searrow \end{smallmatrix} CH_2$ , wird zu Oxydiphenylmethan,  $C_6H_5 \begin{smallmatrix} \nearrow \\ \searrow \end{smallmatrix} CH \cdot OH$ , Diphenyl,  $H_5C_6-C_6H_5$ , zu Oxydiphenyl,  $H_5C_6-C_6H_4 \cdot OH$ . Beide werden als gepaarte Schwefelsäuren ausgeschieden.

Wie die prosthetischen Alkyle verhalten sich die dem Benzolring angegliederten Alkohol- ( $-\text{CH}_2\cdot\text{OH}$ ), Aldehyd- ( $-\text{CHO}$ ), Keton- ( $-\text{CO}\cdot\text{CH}_3$ ) und Alkylamin- ( $-\text{CH}_2\cdot\text{NH}_2$ ) -gruppen. Sie werden zu Karboxyl oxydiert. Benzylalkohol,  $\text{C}_6\text{H}_5\cdot\text{CH}_2\cdot\text{OH}$ , Benzaldehyd,  $\text{C}_6\text{H}_5\cdot\text{CHO}$ , Acetophenon,  $\text{C}_6\text{H}_5\cdot\text{CO}\cdot\text{CH}_3$ , Benzylamin,  $\text{C}_6\text{H}_5\cdot\text{CH}_2\cdot\text{NH}_2$ , gehen in Benzoesäure über, die als Hippursäure im Harn erscheint. Kleine Mengen entkommen der Oxydation. Z. B. wird ein geringer Teil von Acetophenon zum Alkohol reduziert, der sich mit Glukuronsäure paart.

Sind neben einer Alkohol- oder Aldehydgruppe noch andere Substituenten am Ring, so wird nur die Alkohol- oder Aldehydgruppe angegriffen. Oxybenzylalkohol (Saligenin),  $\text{C}_6\text{H}_4\begin{smallmatrix} \text{OH} \\ \text{CH}_2\cdot\text{OH} \end{smallmatrix}$  und Salizylaldehyd,  $\text{C}_6\text{H}_4\begin{smallmatrix} \text{OH} \\ \text{CHO} \end{smallmatrix}$ , werden zu Salizylsäure, Thymolalkohol (I) und Thymotinaldehyd (II)



Phenol wird etwa zur Hälfte weiter zu Hydrochinon und Brenzkatechin oxydiert, die andere Hälfte paart sich, wie schon erwähnt, größtenteils mit Schwefelsäure zu Phenylätherschwefelsäure,  $\text{C}_6\text{H}_5\cdot\text{O}\cdot\text{SO}_2\cdot\text{OH}$ , zum geringeren mit Glukuronsäure.

Die drei Kresole,  $C_6H_4 \begin{smallmatrix} CH_3 \\ \diagdown \\ OH \end{smallmatrix}$ , werden mehr oder weniger vollständig als Kresolätherschwefelsäuren eliminiert. Thymol,  $C_6H_3 \begin{smallmatrix} C_3H_7 \\ \diagdown \\ CH_3 \\ \diagdown \\ OH \end{smallmatrix}$ , geht zum Teil in Thymohydrochinon,  $C_6H_2 \begin{smallmatrix} C_3H_7 \\ \diagdown \\ CH_3 \\ \diagdown \\ OH \\ \diagdown \\ OH \end{smallmatrix}$ , über, der größere Teil paart sich mit Glukuronsäure.

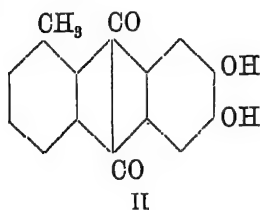
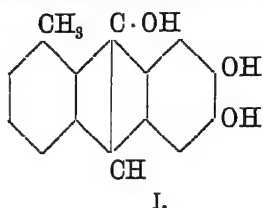
Interessant ist, daß Phenolsulfosäure,  $HO \cdot C_6H_4 \cdot SO_3 \cdot H$ , sich nicht mit Schwefelsäure paart, sondern unverändert ausgeschieden wird. Der Herantritt eines Sulfosäureradikals an den Kern hat also der Phenolgruppe das Bindungsvermögen für Schwefelsäure genommen.

Naphthol wird zum Teil zu Dioxynaphthalin.

Dioxybenzole (Brenzkatechin, Resorcin, Hydrochinon) werden zu einem geringen Teil als Ätherschwefelsäuren und Glukuronsäureverbindungen ausgeschieden, zum größten Teil verschwinden sie im Stoffwechsel. Die o-Dioxyverbindung (Resorcin) ist leichter zerstörbar als die m- und p-Verbindung.

Orcin,  $C_6H_3 \begin{smallmatrix} CH_3 \\ \diagdown \\ OH \\ \diagdown \\ OH \end{smallmatrix}$  (3), wird in seiner Gesamtheit an Schwefelsäure und Glukuronsäure gebunden.

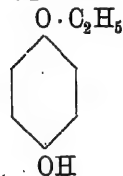
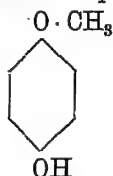
Dioxymethylantranol (Chrysarobin) (I) wird zum Chinon (Dioxymethylanthrachinon, Chrysophansäure) (II) oxydiert.



Trioxybenzole (Pyrogallol, Phloroglucin) werden zum größten Teil oxydiert, zum geringsten gehen sie als Ätherschwefelsäuren oder auch unverkettet in den Harn über.

Phenoläther werden am Kern oxydiert und in Phenole verwandelt. Die ätherartig angebundene Atomgruppe bleibt unverändert.

Anisol (Methylphenyläther),  $C_6H_5 \cdot O \cdot CH_3$ , und Phenetol (Äthylphenyläther) gehen in p-Oxyanisol resp. p-Oxyphenetol





über, die mit Schwefelsäure und Glukuronsäure gepaart ausgeschieden werden. Die p-Oxyphenetolglukuronsäure ist als „Chinäthonsäure“ bezeichnet worden. In gleicher Weise geht Nerolin, der Methyläther des  $\beta$ -Naphthols, in ein Hydroxylderivat über, das sich mit Glukuronsäure paart.

Das Hydroxyl tritt immer, wie bei allen Kernhydroxylierungen in p-Stellung zum vorhandenen Radikal ein.

Guajakol (Brenzkatechinmonomethyläther),  $C_6H_4 \begin{smallmatrix} O \cdot CH_3 \\ \diagdown \\ OH \end{smallmatrix}$ , das außer einer  $CH_3 \cdot O$ -Gruppe noch ein freies Hydroxyl am Kern enthält, wird zum Teil als Ätherschwefelsäure und Glukuronsäureverbindung ausgeschieden, während ein geringerer Teil zum Pyrogallol- und Oxyhydrochinonderivat oxydiert wird.

Enthält der Phenoläther eine Seitenkohlenstoffkette, so wird diese zu Karboxyl oxydiert. Anethol, der Methyläther des p-Propenylphenols,  $C_6H_4 \begin{smallmatrix} O \cdot CH_3 \\ \diagdown \\ CH = CH \cdot CH_3 \end{smallmatrix}$ , wird zu Anissäure,  $C_6H_4 \begin{smallmatrix} O \cdot CH_3 \\ \diagdown \\ COOH \end{smallmatrix}$ , die als Glykolliderivat (Anisursäure) den Körper verläßt.

Je mehr Kernwasserstoffe ersetzt sind, um so schwieriger wird für den Organismus die Oxydation, insbesondere wirkt ein freies Hydroxyl

hindernd. Eugenol (Allylguajakol),  $C_6H_3 \begin{smallmatrix} OH \\ \diagdown \\ O \cdot CH_3 \\ \diagup \\ CH_2 \cdot CH = CH_2 \end{smallmatrix} \begin{matrix} (1) \\ (2) \\ (4) \end{matrix}$ , wird als

solches oder mit Schwefelsäure gepaart ausgeschieden. Die Propylen-  
gruppe wird nicht oxydiert. Das kein freies Hydroxyl enthaltende

Safrol, der Methylenäther des Allylbrenzkatechins,  $C_6H_3 \begin{smallmatrix} O \\ \diagdown \\ O \\ \diagup \\ CH_2 \end{smallmatrix} \begin{smallmatrix} CH_2 \\ \diagdown \\ CH_2 \cdot CH = CH_2 \end{smallmatrix}$

und das Isosafrol, der Methylenäther des Propenylbrenzkatechins,  $C_6H_3 \begin{smallmatrix} O \\ \diagdown \\ O \\ \diagup \\ CH = CH \cdot CH_3 \end{smallmatrix} \begin{smallmatrix} CH_2 \\ \diagdown \\ CH_2 \end{smallmatrix}$ , gehen, soweit sie nicht dampfförmig mit der

Expirationsluft austreten, in Piperonylsäure,  $C_6H_4 \begin{smallmatrix} O \\ \diagdown \\ O \\ \diagup \\ COOH \end{smallmatrix} \begin{smallmatrix} CH_2 \\ \diagdown \\ CH_2 \end{smallmatrix}$ , über. An

der Resistenz hat aber auch die Seitenkette selbst Anteil, da ja Vanillin, wie wir gesehen haben, trotz eines freien Hydroxyls zu Vanillinsäure oxydiert wird.

Im Gegensatz zu den Ketonen werden Oxyketone nicht zu Benzoessäure oxydiert, sondern verhalten sich wie Phenole. Das kann man so ausdrücken, daß man sagt, sobald ein Keton ein freies Hydroxyl enthält, finde eine Oxydation nicht statt, sondern eine Paarung an der Hydroxylgruppe. Das hat seinen Grund darin, daß dem Organismus eine Entgiftung durch Paarung leichter fällt als durch Oxydation. Das

einmal gepaarte Produkt (eine Säure) gelangt nicht mehr an den Ort der Oxydation.

Resacetophenon,  $C_6H_5 \begin{matrix} \text{OH} & (1) \\ \text{OH} & (3) \\ \text{CO} \cdot CH_3 & (4) \end{matrix}$ , wird als gepaarte Schwefelsäure und Glukuronsäure ausgeschieden. Desgleichen p-Oxypropio-

phenon,  $C_6H_4 \begin{matrix} \text{OH} \\ \text{CO} \cdot CH_2 \cdot CH_3 \end{matrix}$ , Gallacetophenon,

$C_6H \begin{matrix} \text{OH} & (1) \\ \text{OH} & (2) \\ \text{OH} & (3) \\ \text{CO} \cdot CH_3 & (4) \end{matrix}$  und Päonol,  $C_6H_5 \begin{matrix} \text{OH} & (1) \\ \text{CO} \cdot CH_3 & (2) \\ \text{O} \cdot CH_3 & (5) \end{matrix}$ .

p-Oxyphenon,  $C_6H_5 \cdot CO \cdot C_6H_4 \cdot OH$ , wird unverändert eliminiert, während Dioxybenzophenon (Salizylphenon),  $HO \cdot C_6H_4 \cdot CO \cdot C_6H_4 \cdot OH$ , als Ätherschwefelsäure ausgeschieden wird. Trioxybenzophenon (Salizylresorcin),  $HO \cdot C_6H_4 \cdot CO \cdot C_6H_3 \begin{matrix} \text{OH} \\ \text{OH} \end{matrix}$ , wird teilweise zerlegt unter Bildung von Salizylsäure und Polyphenolen.

Euxanthon (Diphenolketonoxyd),  $HO \cdot C_6H_5 \begin{matrix} \text{O} \\ \text{CO} \end{matrix} C_6H_5 \cdot OH$ , wird an Glukuronsäure gebunden.

Chloralacetophenon,  $CCl_3 \cdot CH(OH) \cdot CH_2 \cdot CO \cdot C_6H_5$ , geht beim Kaninchen unter Dehydrierung in Trichloräthylidenacetophenon,  $CCl_3 \cdot CH = CH \cdot CO \cdot C_6H_5$ , über.

Unter den aromatischen Karbonsäuren wird Benzoesäure nicht angegriffen. Sie paart sich mit Glykokoll und wird als Hippursäure,  $C_6H_5 \cdot CO \cdot NH \cdot CH_2 \cdot COOH$ , ausgeschieden. Das gleiche gilt für Salizylsäure, und p-Oxybenzoesäure, für Chlor-, Brom-, Jodbenzoesäure, Aminobenzoessäure, Nitrobenzoesäure, Toluylsäure,

Anissäure,  $C_6H_4 \begin{matrix} \text{O} \cdot CH_3 \\ \text{COOH} \end{matrix}$ , Kuminsäure (p-Isopropylbenzoesäure),

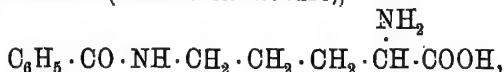
Mesitylensäure,  $C_6H_2(CH_3)_3 \cdot COOH$ , Naphthoesäure usw. Auch Benzoesäureanhydrid,  $(C_6H_5 \cdot CO)_2O$ , erfährt das gleiche Schicksal. Salizylsäure und p-Oxybenzoesäure paaren sich teilweise auch mit Glukuronsäure, außerdem oxydiert sich erstere weiter zu Dioxybenzoe-

säure. Kresotinsäure,  $C_6H_3 \begin{matrix} CH_3 \\ \text{OH} \\ \text{COOH} \end{matrix}$ , paart sich zum Teil mit Glukuronsäure, zum Teil wird sie unverändert ausgeschieden.

Die Glykokollderivate werden derart bezeichnet, daß dem Stammnamen der Säure das Suffix „ur“ angehängt wird, z. B. Salizylursäure, Toluylylsäure, Kuminursäure. Es ist zu bemerken, daß immer nur ein

Teil der Säure die Paarung eingeht, während ein anderer den Organismus unverändert verläßt.

Interessanterweise paart sich im Organismus des Vogels Benzoesäure nicht mit Glykokoll, sondern mit  $\alpha$ - $\delta$ -Diaminovaleriansäure. Sie wird als Ornithursäure (Benzornithursäure),



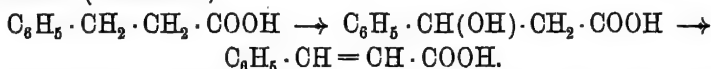
ausgeschieden. Ob auch die anderen eben erwähnten Säuren dort diese Synthese eingehen, ist nicht untersucht.

Säuren, bei denen das Karboxyl an einer prosthetischen Gruppe haftet, bleiben unangegriffen oder unterliegen der Oxydation je nach der Kohlenstoffzahl der prosthetischen Gruppe. Aus der Oxydation resultieren immer Säuren, d. h. also die Karbonsäure ist die höchste Oxydationsstufe.

Säuren mit einer zweikohlenstoffatomigen Seitenkette (die Karboxylgruppe inbegriffen) werden nicht abgebaut. Phenyllessigsäure,  $\text{C}_6\text{H}_5 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{COOH}$ , Oxyphenyllessigsäure,  $\text{HO} \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{COOH}$ , Mandelsäure (Phenylglykolsäure),  $\text{C}_6\text{H}_5 \cdot \text{CH} \begin{smallmatrix} \text{OH} \\ \text{COOH} \end{smallmatrix}$ , gehen im Organismus des Hundes und Kaninchens mit Glykokoll eine Paarung ein und erscheinen als Phenacetursäure,  $\text{C}_6\text{H}_5 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CO} \cdot \text{NH} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{COOH}$ , bzw. Oxyphenacetursäure und Phenylglykolursäure im Harn. Hühner scheiden sie als die entsprechenden Ornithursäuren (Phenacetornithursäure usw.) aus. Beim Menschen verbindet sich Phenacetessigsäure mit Glutamin und Glutaminharnstoff und wird als Phenacetglutamin, bzw. Phenacetylglutaminharnstoff ausgeschieden.

Säuren mit einer 3-kohlenstoffatomigen Seitenkette, wie Phenylpropionsäure,  $\text{C}_6\text{H}_5 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{COOH}$ , Zimtsäure,  $\text{C}_6\text{H}_5 \cdot \text{CH} = \text{CH} \cdot \text{COOH}$ , werden zu Benzoesäure oxydiert und erscheinen als Hippursäure im Harn. p-Oxyphenylpropionsäure wird zu p-Oxyphenylbenzoesäure.

Der Abbau der Phenylpropionsäure geschieht wohl in der Weise, daß zunächst Phenyl- $\beta$ -oxypropionsäure entsteht und aus dieser Phenyl- $\beta$ -akrylsäure (Zimtsäure)




Andererseits entsteht Benzoylessigsäure,  $\text{C}_6\text{H}_5 \cdot \text{CO} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{COOH}$ , und Acetophenon (letzteres durch Kohlensäureabspaltung aus Benzoylessigsäure), welche beide in Benzoesäure übergehen. Die Benzoylessigsäure entstammt wohl der Phenyl- $\beta$ -oxypropionsäure, aus der sie durch Abspaltung eines Moleküls Wasser hervorgeht. Dieser Prozeß ist reversibel, da nach Versuchen an Katzen die Beibringung von Benzoylessigsäure eine Ausscheidung von Phenyl- $\beta$ -oxypropionsäure zur Folge hat.

Phenyl- $\alpha$ -milchsäure,  $C_6H_5 \cdot CH_2 \cdot CH(OH) \cdot COOH$ , und Phenyl- $\alpha$ -ketopropionsäure (Phenylbrenztraubensäure),  $C_6H_5 \cdot CH_2 \cdot CO \cdot COOH$ , werden total verbrannt. Phenyl- $\beta$ -milchsäure,  $C_6H_5 \cdot CH(OH) \cdot CH_2 \cdot COOH$ , und Phenyl- $\beta$ -ketopropionsäure,  $C_6H_5 \cdot CO \cdot CH_2 \cdot COOH$ , gehen in Benzoesäure bzw. Hippursäure über.

Säuren mit einer 4-kohlenstoffatomigen Seitenkette, wie Phenylbuttersäure,  $C_6H_5 \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot COOH$ , Phenylisokrotonsäure,  $C_6H_5 \cdot CH = CH \cdot CH_2 \cdot COOH$ , werden zu Phenylelessigsäure oxydiert, die durch Paarung mit Glykokoll als Phenacetursäure in den Harn übergeht. Auch die bereits am  $\gamma$ -Kohlenstoffatom oxydierte Phenyl- $\gamma$ -ketobuttersäure,  $C_6H_5 \cdot CO \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot COOH$ , wird zu Phenylelessigsäure, wobei eine Reduktion der Karboxylgruppe zu einer Methylengruppe stattfinden muß.

Säuren mit einer 5-kohlenstoffatomigen Seitenkette, wie Phenylvaleriansäure,  $C_6H_5 \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot COOH$ , werden zu Benzoesäure bzw. Hippursäure. Wahrscheinlich erfolgt ihr Abbau über die Phenylpropionsäure.

Wir ersehen aus dem Gesagten, daß Seitenketten mit einer unpaaren Zahl von Kohlenstoffatomen zu Benzoesäure, solche mit einer paaren zu Essigsäure abgebaut werden. Daraus ergibt sich, daß die Entfernung der Kohlenstoffatome paarweise vor sich geht, d. h. die Oxydation greift immer am  $\beta$ -Kohlenstoffatom an.

$\beta$ -Naphthylbrenztraubensäure,   $\cdot CH_2 \cdot CO \cdot COOH$ , wird zu

Benzoesäure oxydiert. Diese Umwandlung ist doppelt interessant, einmal weil eine Ringsprengung stattfindet, dann weil, wie wir eben gesehen haben, ihr Kernhomologe, die Phenylbrenztraubensäure, total verbrannt wird. Die Ringsprengung dürfte am  $\beta$ -Kohlenstoff des II-Ringes geschehen, wodurch dann eine 5-kohlenstoffatomige Kette resultiert, die gleich der Phenylbaldriansäure zu Benzoesäure abgebaut wird.

Phenylparakonsäure, eine Laktonsäure,  $C_6H_5 \cdot CH \cdot \overset{\text{COOH}}{\underset{\text{CO}}{\text{CH}}} \cdot CH_2 \cdot CO$ ,

wird in ansehnlicher Menge unverändert ausgeschieden. Der Laktonring erleidet also keine Sprengung.

Mehrfach hydroxylierte Säuren werden schwerer angegriffen und paaren sich im Gegensatz zur Benzoesäure und Monoxybenzoesäure nicht

mit Glykokoll. Protokatechusäure,  $C_6H_3 \begin{matrix} \text{OH} & (4) \\ \text{OH} & (3) \\ \text{COOH} & (1) \end{matrix}$ , paart sich zu einem Teil mit Schwefelsäure, während der andere unverändert den

Organismus verläßt, Gentisinsäure, ihr Isomeres,  $C_6H_8 \begin{matrix} \text{OH} & (5) \\ \text{OH} & (2) \\ \text{COOH} & (1) \end{matrix}$

paart sich so gut wie vollständig mit Schwefelsäure. Die homologe

Homogentisinsäure,  $C_6H_8 \begin{matrix} \text{OH} & (5) \\ \text{OH} & (2) \\ \text{CH}_2 \cdot \text{COOH} & (1) \end{matrix}$ , wird total verbrannt (bei

einer noch nicht aufgeklärten Stoffwechselanomalie, der Alkaptonurie, geht sie unverändert und ungepaart in den Harn über). Gallussäure,  $C_6H_2(OH)_3 \cdot \text{COOH}$ , wird zum größten Teil oxydiert. Gallusgerbsäure (Tannin), das Anhydrid der Digallussäure, paart sich mit Schwefelsäure.

Vanillinsäure,  $C_8H_8 \begin{matrix} \text{O} \cdot \text{CH}_3 \\ \text{OH} \\ \text{COOH} \end{matrix}$ , paart sich teilweise mit Schwefel-

säure, teilweise passiert sie unverändert den Organismus. Veratrum-säure,  $C_8H_8 \begin{matrix} \text{O} \cdot \text{CH}_3 \\ \text{O} \cdot \text{CH}_3 \\ \text{COOH} \end{matrix}$ , mit zwei gedeckten Hydroxylen verläßt unverän-

dert und ungepaart den Organismus. Piperonylsäure,  $C_8H_8 \begin{matrix} \text{O} \\ \text{O} > \text{CH}_2 \\ \text{COOH} \end{matrix}$ , paart sich mit Glykokoll.

Unter den zweibasischen Säuren wird Phthalsäure,  $C_6H_4(\text{COOH})_2$ , im Organismus des Hundes, nicht aber in dem des Kaninchens verbrannt.

$\alpha$ -Oxyuvitinsäure,  $C_6H_2 \begin{matrix} \text{CH}_3 \\ \text{OH} \\ \text{COOH} \\ \text{COOH} \end{matrix}$ , wird unverändert ausgeschieden.

Von den ungesättigten Säuren wird Zimtsäure ( $\beta$ -Phenylakrylsäure),  $C_6H_5 \cdot \text{CH} = \text{CH} \cdot \text{COOH}$ , zu Benzoesäure oxydiert, Phenylisokrotonsäure,  $C_6H_5 \cdot \text{CH} = \text{CH} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{COOH}$ , entsprechend dem weiter oben Gesagten am  $\beta$ -Kohlenstoffatom oxydiert und in Phenyllessigsäure umgewandelt, die unter Paarung mit Glykokoll in Phenacetursäure,  $C_6H_5 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CO} \cdot \text{NH} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{COOH}$ , übergeht.

Von den Sulfosäuren geht Benzolsulfosäure,  $C_6H_5 \cdot \text{SO}_3\text{H}$ , unverändert in den Harn über.

Ester werden im Organismus verseift, und zwar geschieht dies schon im Darm. Darauf gehen beide Teile den Weg, den sie auch bei separater Einnahme einschlagen. Vom Benzoesäurephenolester wird die Benzoesäure als Hippursäure, das Phenol als gepaarte Schwefelsäure ausgeschieden. Ganz gleich verhält sich Salizylsäurephenolester (Salol). Salizylsäuremethylester (Gaultheriaöl) und Salizylsäureäthylester entgehen zum Teil der Spaltung und paaren sich als solche mit Schwefelsäure. Es beruht dies vielleicht auf rascherer Resorbierbarkeit infolge ihrer größeren Wasserlöslichkeit.

Tyrosinäthylester verbrennt vollständig.

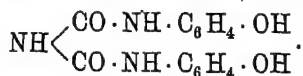
Wie Ester aromatischer Säuren verhalten sich solche aliphatischer. Phenylacetat, Salizylacetat (Acetylsalizylsäure),  $C_6H_5 \begin{smallmatrix} O \cdot OC \cdot CH_3 \\ COOH \end{smallmatrix}$ , werden in ihre beiden Teile zerlegt.

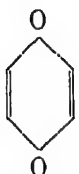
Schwerer gespalten werden Ester anorganischer Säuren. Phenylätherschwefelsäure,  $OH \cdot SO_2 \cdot O \cdot C_6H_5$ , geht unverändert durch den Organismus. Triphenylphosphat,  $PO \begin{smallmatrix} O \cdot C_6H_5 \\ O \cdot C_6H_5 \\ O \cdot C_6H_5 \end{smallmatrix}$ , gibt bloß ein Phenyl ab und wird als Diphenylphosphorsäure,  $PO(O \cdot C_6H_5)_2 \cdot OH$ , ausgeschieden. Ähnlich verhält sich Tri-p-chlorphenylphosphat,  $PO(O \cdot C_6H_4Cl)_3$ .

Die aromatischen Säureamide werden im Gegensatz zu den aliphatischen leichter in Ammoniak und den Säureanteil zerlegt. Benzamid,  $C_6H_5 \cdot CO \cdot NH_2$ , und Dibenzamid,  $(C_6H_5 \cdot CO)_2NH$ , zerfallen in Benzoesäure und Ammoniak. Hydrobenzamid,  $\begin{smallmatrix} C_6H_5 \cdot CH = N \\ C_6H_5 \cdot CH = N \end{smallmatrix} > CH \cdot C_6H_5$ , geht in Benzoesäure (Hippursäure) und p-Oxybenzoesäure über.

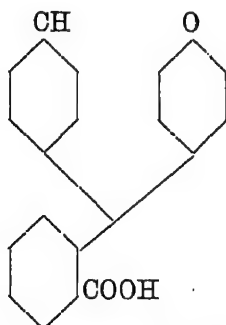
Benzoylharnstoff,  $C_6H_5 \cdot CO \cdot NH \cdot CO \cdot NH_2$ , geht in Benzoesäure und Harnstoff über. Salizylamid,  $C_6H_4 \begin{smallmatrix} CO \cdot NH_2 \\ OH \end{smallmatrix}$ , paart sich dagegen zum größten Teil am Hydroxyl mit Schwefelsäure.

Phthalimid,  $C_6H_4 \begin{smallmatrix} CO \\ CO \end{smallmatrix} NH$ , verbrennt bis auf Spuren. Während Biuret,  $NH \begin{smallmatrix} CO \cdot NH_2 \\ CO \cdot NH_2 \end{smallmatrix}$ , im Organismus nicht angegriffen wird, läßt sich Diphenylbiuret,  $NH \begin{smallmatrix} CO \cdot NH \cdot C_6H_5 \\ CO \cdot NH \cdot C_6H_5 \end{smallmatrix}$ , nur in geringen Mengen im Harn wieder finden. Das gleiche gilt für p-Oxydiphenylbiuret,



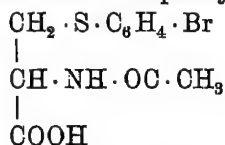
Chinon, , wird zu Hydrochinon reduziert, das an Glukuronsäure gepaart ausgeschieden wird. Ähnlich verhält sich

Toluhydrochinon,  $C_6H_3(CH_3)O_2$ ,  
desgleichen Trichlorechinon und Tetrachlorechinon (Chloranil).  
Phthaleine, wie Phenolphthalein.



Fluoresceïn, o-Kresolsulfophthaleïn, Sulfofluoresceïn werden als gepaarte Verbindungen (wohl Glukuronsäureverbindungen) ausgeschieden, die bei der Spaltung Phthaleïn liefern.

Chlor-, Brom- und Jodbenzol werden nur zum geringen Teil zu Phenolen oxydiert. Der größte paart sich im Organismus mit dem im Zwischenstoffwechsel aus Cystin entstehenden Cystein ( $\alpha$ -Amino- $\beta$ -Thiomilchsäure), das sich seinerseits mit einem Acetylrest verbindet. Das ganze wird als Chlor-, Brom- oder Jodphenylmerkaptursäure,



ausgeschieden, nachdem es sich mit Glukuronsäure verbunden hat.

Chlortoluol und Bromtoluol,  $\text{C}_6\text{H}_4 \begin{smallmatrix} \text{Cl} \\ \text{CH}_3 \end{smallmatrix}$ , gehen in die entsprechenden Chlor- resp. Brombenzoesäuren über, die als Chlor- bzw. Bromhippursäure ausgeschieden werden.

Chlorphenol paart sich mit Schwefelsäure, zum Teil auch mit Glukuronsäure. Zu einem geringen Teil wird es zu Dioxyverbindungen oxydiert. Tribromphenol wird mit Schwefelsäure gepaart. Halogenphenole spalten im Organismus das Halogen leicht ab.

Jodoanisol,  $\text{C}_6\text{H}_4 \begin{smallmatrix} \text{JO}_2 \\ \text{O} \cdot \text{CH}_3 \end{smallmatrix}$ , wird im Darmkanal zu Jodanisol reduziert, und dieses geht unter Abspaltung der Methylgruppe in Jodphenol über, das sich mit Schwefelsäure zu p-Jodphenolschwefelsäure paart.

p-Dibromdiphenyl,  $\begin{array}{c} \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{Br} \\ | \\ \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{Br} \end{array}$ , wird nicht oxydiert.

Brombenzoesäure wird als solche resp. als Bromhippursäure ausgeschieden, Fluorbenzoesäure als Fluorhippursäure.

Chlor- und Bromnaphthalin werden zu einem Teil, wie Halogenbenzol, als Merkaptursäuren ausgeschieden, zu einem anderen zu Bromnaphthol oxydiert.

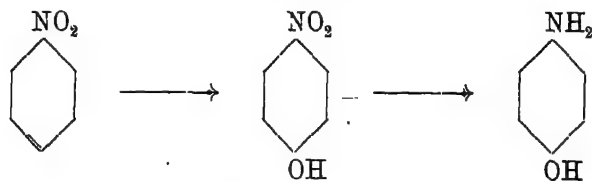
Chlor- und Bromnaphthol werden mit Schwefelsäure gepaart.

Über das Schicksal der aromatischen Säurenitrile ist nicht viel bekannt. Benzonitril,  $C_6H_5 \cdot CN$ , soll teilweise in Phenylelessigsäure übergehen, was nur durch Addition eines Essigsäurerestes geschehen kann. Die Phenylelessigsäure geht unter Paarung mit Glykokoll in Phenacetursäure über. Ein anderer Teil verläßt unverändert den Organismus in der Expirationsluft, dem Harn und den Fäces.

Benzacetonitril (Benzylcyanid),  $C_6H_5 \cdot CH_2 \cdot CN$ , geht zum Teil in Phenylacetylaminooessigsäure,  $C_6H_5 \cdot CH_2 \cdot CO \cdot NH \cdot CH_2 \cdot COOH$ , über, was eine Oxydierung der Nitrilgruppe zu Karboxyl voraussetzt, der dann eine Anlagerung von Glykokoll folgt. Nach diesem Verhalten ließe sich für Benzonitril die Bildung von Benzoesäure resp. Hippursäure vermuten.

Von den Nitroverbindungen wird Nitrobenzol,  $C_6H_5 \cdot NO_2$ , zum Teil zu p-Aminophenol,  $C_6H_4 \begin{smallmatrix} NH_2 \\ OH \end{smallmatrix}$ , reduziert, welches sich mit Glukuronsäure paart. Interessanterweise findet hier am gleichen Molekül eine Oxydation und eine Reduktion statt.

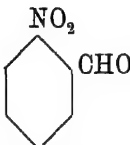
Die Umwandlung erfolgt über p-Nitrophenol



Nitrotoluol,  $C_6H_4 \begin{smallmatrix} NO_2 \\ CH_3 \end{smallmatrix}$ , gehen in Nitrobenzoesäure über, die ihrerseits zur Nitrohippursäure wird. Das gilt für alle drei Isomeren. Die Orthoverbindung macht jedoch diese Umwandlung nur zum geringeren Teil durch. Der größere wird bloß bis zum o-Nitrobenzylalkohol,  $C_6H_4 \begin{smallmatrix} NO_2 \\ CH_2 \cdot OH \end{smallmatrix}$ , oxydiert, der dann mit Glukuronsäure gepaart ausgeschieden wird.

m- und p-Nitrophenol,  $C_6H_4 \begin{smallmatrix} NO_2 \\ OH \end{smallmatrix}$ , werden zum Teil in m- resp. p-Aminophenol umgewandelt, zum größten Teil jedoch unverändert ausgeschieden. o-Nitrophenol wird unverändert ausgeschieden. Trinitrophenol (Pikrinsäure) wird zu einem großen Teil zu Pikraminsäure (Aminodinitrophenol),  $C_6H_2 \begin{smallmatrix} OH \\ (NO_2)_2 \\ NH_2 \end{smallmatrix}$ , reduziert. Es geht keine Paarung mit Schwefel- oder Glukuronsäure ein.



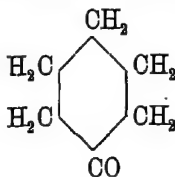
o-Nitrobenzaldehyd, , wird fast in seiner Gesamt-

menge (bis zu 90%) verbrannt. m- und p-Nitrobenzaldehyd werden in m- und p-Acetylaminobenzoessäure umgewandelt. Es findet also Reduktion der Nitrogruppe, Oxydation der Aldehydgruppe und Anlagerung eines Acetylrestes statt.

o-Nitrophenylpropionsäure,  $C_6H_4 \begin{smallmatrix} NO_2 \\ \diagdown \\ C \equiv C \end{smallmatrix} .COOH$ , geht nicht in Benzoessäure über, wie à priori zu erwarten wäre, sondern verwandelt sich durch Reduktion in Indoxyl (s. S. 751), das mit Schwefel- oder Glukuronsäure gepaart ausgeschieden wird.

Unter den Sulfosäuren der aromatischen Kohlenwasserstoffe geht Benzolsulfosäure,  $C_6H_5SO_3H$ , unverändert in den Harn über, Benzoesäuresulfimid (Saccharin),  $C_6H_4 \begin{smallmatrix} CO \\ \diagdown \\ SO_2 \end{smallmatrix} >NH$ , desgleichen.

Die hydroaromatischen Kohlenwasserstoffe werden leicht oxydiert. Zyklohexan geht in sein Keton, das Zyklohexanon,

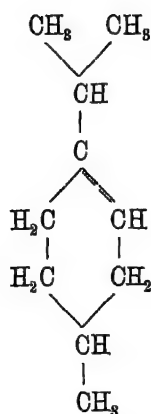


über, das sich unter Ringsprengung zu Adipinsäure,  $\begin{smallmatrix} COOH \\ | \\ (CH_2)_4 \\ | \\ COOH \end{smallmatrix}$ , oxydiert.

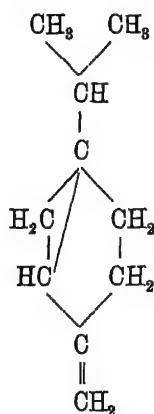
Von hohem Interesse ist, daß der gleiche Prozeß auch unter dem Einflusse photochemischer Autooxydation erfolgt. Hydrophenanthren wird zu Hydrophenanthrol.

Die hydroaromatischen Säuren, Hexahydrobenzoessäure, Hexahydroanthranilsäure,  $C_6H_4 \cdot H_6(NH_2) \cdot COOH$ , werden zu den respektiven Benzoessäuren oxydiert (Benzoessäure, Aminobenzoessäure usw.), die mit Glykokoll gepaart als Hippursäure ausgeschieden werden. Chinasäure (Hexahydrotetraoxybenzoessäure),  $C_6H \cdot H_6(OH)_4 \cdot COOH$ , geht gleichfalls in Benzoessäure über. Inosit,  $C_6H_6(OH)_6$ , wird völlig verbrannt.

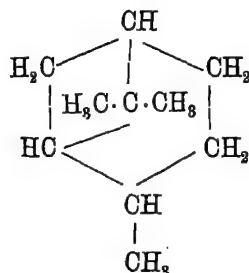
Die Terpene, sowohl die nicht oxydierten, wie die Terpenalkohole und Terpenketone, paaren sich alle mit Glukuronsäure. Dazu versehen sie sich, soweit sie keines besitzen, mit einem Hydroxyl. Bei den ungesättigten, Menthen, Sabinen, Pinen,



Menthen

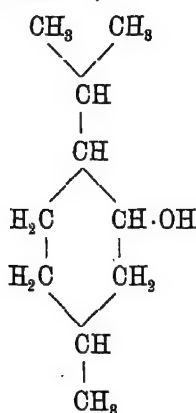


Sabinen

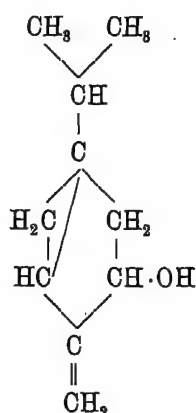


Pinen

wird die Doppelbindung nicht angegriffen. Das Hydroxyl wird durch Oxydation eines Ringwasserstoffes gebildet. Menthen wird zu Menthol, Sabinen zu Sabinol,

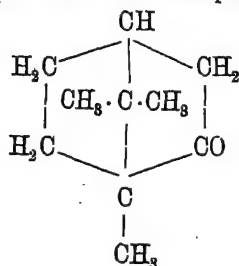


Menthol

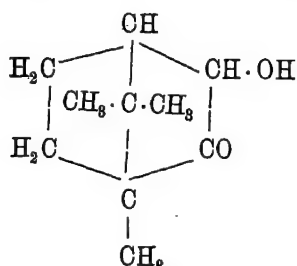


Sabinol

Ist eine Doppelbindung in der Seitenkette, so findet außerdem dort eine Oxydation statt. So wird im Limonen die Methylengruppe zu Karboxyl. Bei den Terpenketonen bleibt die Carbonylgruppe unverändert. Kampfer wird zu Kampferol,

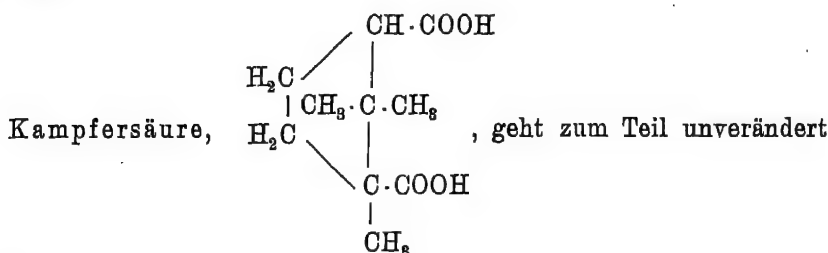


Kampfer



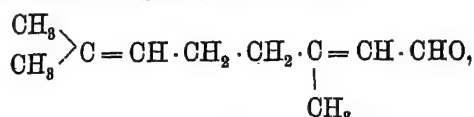
Kampferol

Kampferkarbonsäure,  $C_8H_{14}$   $\begin{array}{l} \text{CH-COOH} \\ | \\ \text{CO} \end{array}$ , geht quantitativ in den Harn über.



durch die Nieren.

Die kettenförmigen Terpene, wie Citral,

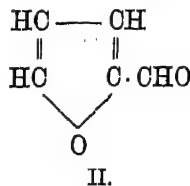
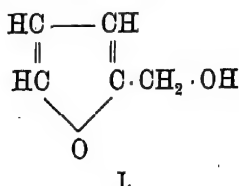


und sein Alkohol, das Geraniol, werden zu zweibasischen Säuren oxydiert.

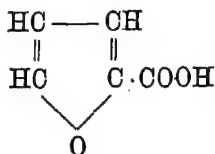
Santonin wird in Mono- und Dioxysantonin verwandelt.

Der ein Sauerstoffatom als Ringglied enthaltende Furanring ist leichter angreifbar im Organismus als der Benzolring.

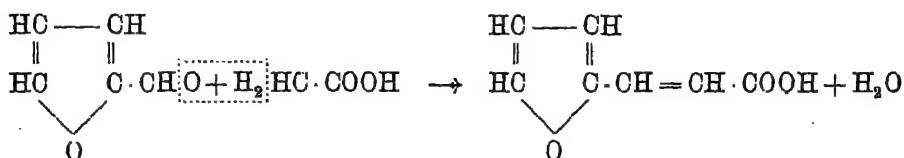
Furfuralkohol (I) und Furanaldehyd (Furfurol) (II)



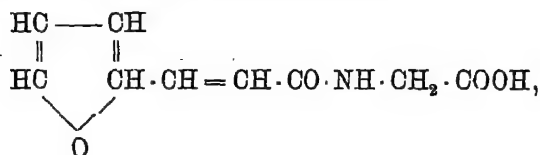
werden zu einem großen Teil völlig verbrannt, zu einem anderen, wie die Alkohole und Aldehyde der Benzolreihe, zur Karbonsäure oxydiert. Die entstandene Brenzschleimsäure,



paart sich größtenteils mit Glykokoll zu Pyromukursäure. Ein anderer, allerdings nur geringer Teil geht beim Hund und Kaninchen eine eigentümliche Synthese mit Essigsäure ein, die der Perkinschen Synthese der Zimtsäure aus Benzaldehyd analog ist. Es kondensiert sich das Furfurol mit Essigsäure und wird unter Abspaltung eines Moleküls Wasser zu Furfurakrylsäure,



die sich mit Glykokoll zu Furfurakrylsäure,

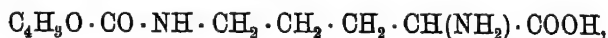


paart.

Interessanterweise geht Benzaldehyd im Organismus die Zimtsäuresynthese nicht ein. Doch ist nicht ausgeschlossen, daß diese doch erfolgt, die gebildete Zimtsäure aber sich deshalb dem Nachweis entzieht, weil sie zu Benzoessäure oxydiert wird.

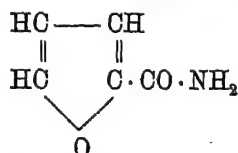
Die Entstehung von Furfurakrylsäure aus Furfurol und dem Zwischenstoffwechsel entstammender Essigsäure ist eines der wenigen Beispiele von Bildung ungesättigter Verbindungen im tierischen Organismus.

Beim Vogel paart sich die gebildete Brenzschleimsäure nicht mit Glykokoll, sondern, wie auch Benzoessäure, mit  $\alpha$ - $\delta$ -Diaminovaleariansäure (Ornithin) zu Pyromukornithursäure,



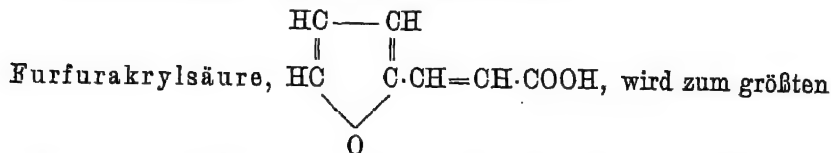
die neben ungepaarter Pyromukonsäure ausgeschieden wird.

Gleich dem Furfurol verhält sich das Furfuramid,

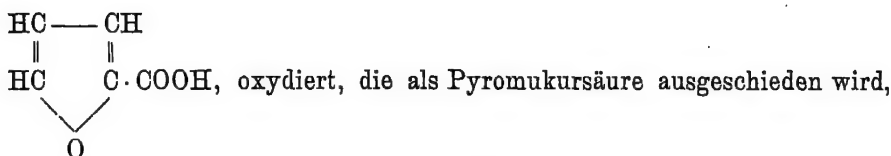


Es wird zu Brenzschleimsäure oxydiert.

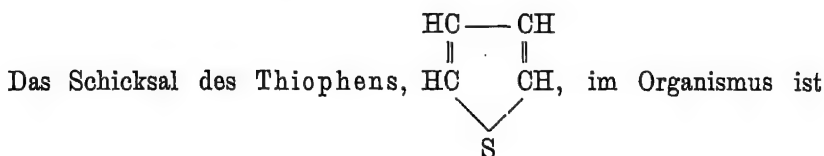
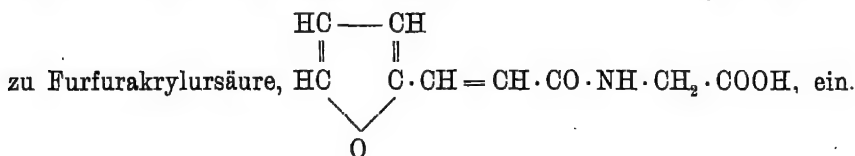
Furfurpropionsäure wird zu einem großen Teil verbrannt. Ein anderer geht in Brenzschleimsäure resp. Pyromukursäure über, ähnlich wie Phenylpropionsäure durch Abspaltung zweier Kohlenstoffatome zu Benzoessäure wird. Ein geringer Teil geht, wie das auch für Phenylpropionsäure nachgewiesen ist, in die entsprechende ungesättigte Säure über, in Furfurakrylsäure resp. Furfurakrylsäure.



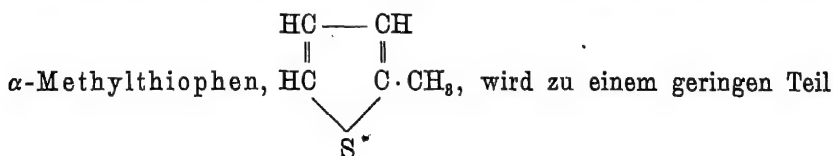
Teil verbrannt, der Rest wird zu einem Teil zu Brenzschleimsäure,



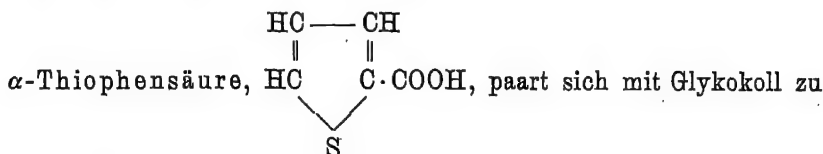
ein anderer, kleiner Teil geht ohne weiteres eine Paarung mit Glykokoll



nicht entschieden. Sein Schwefel wird nicht zu Schwefelsäure oxydiert.



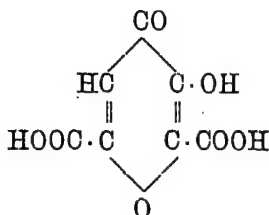
zu Thiophensäure oxydiert, die sich mit Glykokoll zu Thiophenursäure paart. Der größte geht in unbekannte Verbindungen über.



$\alpha$ -Thiophenursäure.

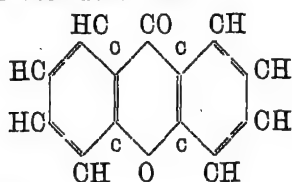
Thiophenaldehyd wird zu Thiophensäure resp. Thiophenursäure.

Von den Körpern der Pyrongruppe sind Oxypyrondikarbonsäure (Mekonsäure)



und Oxypyronmonokarbonsäure (Komensäure) untersucht. Sie werden beide vollständig verbrannt.

## Über das Schicksal des Xanthons



ist man nicht unterrichtet.

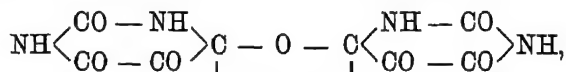
γ) Stickstoffhaltige Verbindungen. Ammoniak wird mit einem Kohlensäurerest zu Harnstoff,  $\text{CO} \begin{smallmatrix} \diagup \text{NH}_2 \\ \diagdown \text{NH}_2 \end{smallmatrix}$ , kondensiert.

Die primären Aminbasen der Fettreihe werden zum größten Teil zerstört. Von Methylamin (als Chlorhydrat),  $\text{CH}_3 \cdot \text{NH}_2$ , gehen nur Spuren in den Harn über, ein Teil oxydiert sich zu Ameisensäure. Äthylamin,  $\text{C}_2\text{H}_5 \cdot \text{NH}_2$ , geht teilweise in Äthylharnstoff über, desgleichen, wenn auch schwieriger, Amylamin,  $\text{C}_5\text{H}_{11} \cdot \text{NH}_2$ , in Amylharnstoff.

Über das Schicksal der sekundären und tertiären Amine ist nur wenig bekannt. Sie scheinen jedenfalls leicht abgebaut zu werden. Von Trimethylamin ( $\text{CH}_3)_3\text{N}$ , sind nur Spuren im Harn zu finden.

Von den Säureamiden ist schon die Rede gewesen. Kohlensäurediamid (Harnstoff) wird im Organismus nicht angegriffen. Es stellt ein normales Stoffwechselendprodukt dar.

Alloxan,  $\text{CO} \begin{smallmatrix} \text{NH} - \text{CO} \\ \text{NH} - \text{CO} \end{smallmatrix} \text{CO}$ , und Alloxantin,



werden beide zum größten Teil zerstört, zum geringeren gehen sie in Paraban- und Oxalsäure über.

Guanidin,  $\text{C} \begin{smallmatrix} \text{NH}_2 \\ \text{NH} \\ \text{NH}_2 \end{smallmatrix}$ , wird nur zum geringen Teil abgebaut, der

größere geht unverändert durch den Organismus. Das gleiche gilt für Amino-

guanidin,  $\text{C} \begin{smallmatrix} \text{NH} \cdot \text{NH}_2 \\ \text{NH} \\ \text{NH}_2 \end{smallmatrix}$ , Benzalaminoguanidin,  $\text{C} \begin{smallmatrix} \text{NH} \cdot \text{NH}_2 \\ \text{NH} \\ \text{N} = \text{CH} \cdot \text{C}_6\text{H}_5 \end{smallmatrix}$ ,

und Äthenylguanidin (Acetamidin),  $\text{C} \begin{smallmatrix} \text{CH}_3 \\ \text{NH} \\ \text{NH}_2 \end{smallmatrix}$ .

Von den Harnstoffderivaten wird Phenylharnstoff,  $\text{CO} \begin{smallmatrix} \text{NH} \cdot \text{C}_6\text{H}_5 \\ \text{NH}_2 \end{smallmatrix}$ ,

in Anilin, Ammoniak und Kohlensäure zerlegt und erstere zu p-Aminophenol oxydiert, das in Form von Ätherschwefelsäure ausgeschieden wird.

Karbonyldiharnstoff,  $\begin{array}{c} \diagup \text{NH} \cdot \text{CO} \cdot \text{NH}_2 \\ \text{CO} \\ \diagdown \text{NH} \cdot \text{CO} \cdot \text{NH}_2 \end{array}$ , wird in Harnstoff zerlegt.

Glyoxyldiharnstoff,  $\begin{array}{c} \text{CH}_2 \cdot \text{NH} \cdot \text{CO} \cdot \text{NH}_2 \\ | \\ \text{CO} \cdot \text{NH} \cdot \text{CO} \cdot \text{NH}_2 \end{array}$ , geht durch Oxydation

in Allantoin (Glyoxyldiureid),  $\begin{array}{c} \text{NH} - \text{CH} \cdot \text{NH} \cdot \text{CO} \cdot \text{NH}_2 \\ | \qquad | \\ \text{CO} \qquad | \\ | \qquad | \\ \text{NH} - \text{CO} \end{array}$  über.

Hydantoinensäure,  $\begin{array}{c} \diagup \text{NH}_2 \\ \text{CO} \\ \diagdown \text{NH} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{COOH} \end{array}$ , wird, als Ester verabreicht, vom Organismus nicht angegriffen.

Phenylurethan geht in p-Oxyphenylurethan,  $\begin{array}{c} \diagup \text{NH} \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{OH} \\ \text{CO} \\ \diagdown \text{O} \cdot \text{C}_2\text{H}_5 \end{array}$ , über.

Die  $\alpha$ -Aminosäuren der Fettreihe werden, wenn nicht in zu großer Menge verabreicht, unter Desaminierung und Übergang der  $\text{NH}_2$ -Komponente in Harnstoff, vollständig verbrannt. Am leichtesten tun dies Glykokoll,  $\text{NH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{COOH}$ , und Leucin,  $(\text{CH}_3)_2 \cdot \text{CH} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}(\text{NH}_2) \cdot \text{COOH}$ , während Alanin,  $\text{CH}_3 \text{CH}(\text{NH}_2) \cdot \text{COOH}$ , Asparaginsäure,  $\text{CH}_2 \cdot \text{COOH}$

$\begin{array}{c} | \\ \text{CH}(\text{NH}_2) \cdot \text{COOH} \end{array}$ , und Glutaminsäure,  $\begin{array}{c} \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{COOH} \\ | \\ \text{CH}(\text{NH}_2) \cdot \text{COOH} \end{array}$ , auch in kleinen

Gaben der Verbrennung entgehen. Von den Racemverbindungen des Tyrosins, Leucins, der Asparagin- und Glutaminsäure wird nur dasjenige optische Isomere zerstört, das normalerweise im Organismus (in den Proteinkörpern) vorkommt, während der Antipode nur partiell oder überhaupt nicht angegriffen wird. So wird vom Tyrosin und Phenylalanin nur die d-Form zerstört, die l-Form erscheint im Harn.

Der Abbau der  $\alpha$ -Aminosäuren resp. die Desaminierung scheint über die Bildung von  $\alpha$ -Oxysäuren zu gehen. Man darf dies daraus entnehmen, daß nach Verfütterung großer Alaninmengen (beim Kaninchen) Milchsäure im Harn auftritt. Auch von der Phenylaminoessigsäure,  $\text{C}_6\text{H}_5 \cdot \text{CH}(\text{NH}_2) \cdot \text{COOH}$ , findet man einen Teil als Phenylglykolsäure,  $\text{C}_6\text{H}_5 \cdot \text{CH}(\text{OH}) \cdot \text{COOH}$ , wieder. Diaminopropionsäure,  $\text{CH}_2(\text{NH}_2) \cdot \text{CH}(\text{NH}_2) \cdot \text{COOH}$ , geht in Glycerinsäure,  $\text{CH}_2(\text{OH}) \cdot \text{CH}(\text{OH}) \cdot \text{COOH}$ , über. Auch über die Ketosäuren scheint der Übergang zu erfolgen, was gleichzeitig eine Oxydation bedeutet. So findet man nach Darreichung von Phenylaminoessigsäure an den Menschen und den Hund neben Phenylglykolsäure auch Phenylglyoxylsäure,  $\text{C}_6\text{H}_5 \cdot \text{CO} \cdot \text{COOH}$ , im Harn.

Es ist möglich, daß diese die erste Stufe darstellt, die nachher zur Oxysäure reduziert wird, wie auch die Oxysäure die erste sein kann, aus der dann durch Oxydation die Ketosäure entsteht. Welche der beiden Alternativen die richtige ist, kann zurzeit nicht entschieden werden. Jedenfalls erscheinen beide Säuren im Harn.

Wird die Aminogruppe substituiert, so wird der Abbau erschwert. Doch hängt der Grad der Erschwerung von der Natur des Substituenten ab. Die Methylderivate werden alle schwer zersetzt. So gelangt Methylglykokoll (Sarkosin),  $\text{CH}_3 \cdot \text{NH} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{COOH}$ , zum größten Teil unverändert in den Harn, während ein geringer Anteil durch Paarung mit

einem Karbaminsäurerest in Methylhydantoin,  $\text{CO} \begin{array}{c} \text{HH} \text{---} \text{CO} \\ | \\ \text{N}(\text{CH}_3) \cdot \text{CH}_2 \end{array}$ , über-

geht. Desgleichen werden  $\alpha$ -Methylalanin und  $\alpha$ -Methylaminobuttersäure nur zu einem geringen Teil verbrannt, ein großer wird unverändert ausgeschieden. Trimethylglykokoll (Betain),  $\text{CH}_3 \cdot \text{N}(\text{CH}_3)$ ,



ist schwer verbrennbar. Die Benzoylderivate der Aminosäuren mit nor-



malen Ketten, Benzoylalanin,  $\text{CH} \cdot \text{NH} \cdot \text{OC} \cdot \text{C}_6\text{H}_5$ , Benzoylamino-



buttersäure, Benzoylasparaginsäure und Benzoylglutaminsäure, widerstehen der Verbrennung vollständig.

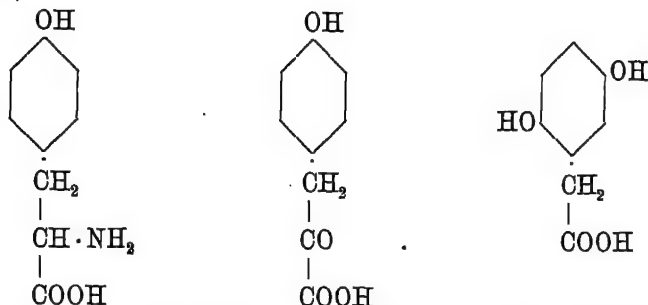
Durch den Vertausch des  $\alpha$ -ständigen Wasserstoffs der  $\alpha$ -Aminosäuren gegen einen Methylrest geht die Angreifbarkeit im Organismus völlig verloren.

$\alpha$ -Methylaminoisobuttersäure,  $\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{array} > \text{C} \begin{array}{c} \text{NH} \cdot \text{CH}_3 \\ \text{COOH} \end{array}$ , verläßt so gut wie quantitativ den Organismus, während von der  $\alpha$ -Methylaminobuttersäure,  $\text{CH}_3 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH} \begin{array}{c} \text{NH} \cdot \text{CH}_3 \\ \text{COOH} \end{array}$ , 70% verbrennen.

Von aromatischen Aminosäuren werden nur diejenigen, welche aus einer dreigliederigen Kohlenstoffkette (mit Einschluß des Karboxyls) bestehen, von denen das mittlere Glied die  $\text{NH}_2$ -Gruppe trägt ( $\alpha$ -Aminosäuren), im Organismus verbrannt, z. B. Phenyl- $\alpha$ -aminopropionsäure (Phenylalanin),  $\text{C}_6\text{H}_5 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}(\text{NH}_2) \cdot \text{COOH}$ , p-Oxyphenyl- $\alpha$ -aminopropionsäure (Tyrosin),  $\text{HO} \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}(\text{NH}_2) \cdot \text{COOH}$ , p-Methyl- und p-Methoxyphenylalanin,  $\alpha$ -Aminozimtsäure,  $\text{C}_6\text{H}_5 \cdot \text{CH} = \text{C}(\text{NH}_2) \cdot \text{COOH}$ . Bei diesen Säuren wird somit auch der Ring verbrannt. Dadurch nehmen sie eine Sonderstellung unter den aromatischen Verbindungen ein.



Der Abbau des Tyrosins und Phenylalanins erfolgt über Homogentisinsäure,



Tyrosin    Oxyphenylbrenztraubensäure    Homogentisinsäure  
wobei als Zwischenstufe wohl Oxyphenylbrenztraubensäure entsteht.

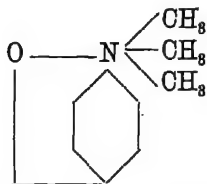
Die Oxydation ist am vollständigsten, wenn die Parastellung frei oder mit einem Hydroxyl besetzt ist. Befindet sich ein Ringsubstituent in Ortho- oder Metastellung, so geht die Verbrennung nicht mehr so glatt vor sich. o- und m-Tyrosin werden zum Teil unverändert ausgeschieden, desgleichen m-Chlorphenylalanin und m-Tolylalanin. Ist der Parasubstituent ein anderer als Hydroxyl, so ist die Verbrennung gleichfalls unvollständig. p-Chlorphenylalanin und p-Tolylalanin,  $\text{C}_6\text{H}_4 \begin{smallmatrix} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_2 \cdot \text{CH}(\text{NH}_2) \cdot \text{COOH} \end{smallmatrix}$ , entgehen zum Teil der Oxydation.

Aromatische Aminosäuren mit zweikohlenstoffhaltiger Seitenkette werden nicht verbrannt. Phenylaminoessigsäure,  $\text{C}_6\text{H}_5 \cdot \text{CH}(\text{NH}_2) \cdot \text{COOH}$ , wird zum großen Teil als Mandelsäure (Phenylloxyessigsäure),  $\text{C}_6\text{H}_5 \cdot \text{CH}(\text{OH}) \cdot \text{COOH}$ , ausgeschieden.

Anilin,  $\text{C}_6\text{H}_5 \cdot \text{NH}_2$ , geht in p-Aminophenol über, das zum größeren Teil sich mit Schwefelsäure, zum geringeren mit Glukuronsäure paart und zu einem noch geringeren unverändert in den Harn übergeht.

Das gleiche Schicksal haben Dimethylanilin,  $\text{C}_6\text{H}_5 \cdot \text{N}(\text{CH}_3)_2$ , und Diphenylamin,  $\begin{smallmatrix} \text{C}_6\text{H}_5 \\ \text{C}_6\text{H}_5 \end{smallmatrix} > \text{NH}$ . Sie werden beide in Parastellung oxydiert.

Im Organismus des Kaninchens erfährt Dimethylanilin außerdem eine Methylierung am Stickstoff unter Bildung von p-Trimethylphenol-ammonium

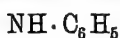


Acetanilid,  $\text{C}_6\text{H}_5 \cdot \text{NH} \cdot \text{OC} \cdot \text{CH}_3$ , geht zu einem Teil in Acetyl-p-aminophenol, zu einem anderen unter Abspaltung der Acetylgruppe

in p-Aminophenol über, welche beide sich mit Schwefelsäure bzw. Glukuronsäure paaren. Interessanterweise wird beim Hund der Hauptteil durch Oxydation der Acetylgruppe und des o-Ringwasserstoffs

in o-Oxyphenylkarbaminsäure,  $C_6H_4 \begin{smallmatrix} OH \\ \diagup \\ NH \cdot COOH \end{smallmatrix}$  umgewandelt. Da diese im freien Zustande nicht beständig ist, geht sie unter Wasserabspaltung in ihr Anhydrid, o-Oxykarbanil,  $C_6H_4 \begin{smallmatrix} O \\ \diagup \diagdown \\ N \end{smallmatrix} C \cdot OH$ , über.

Formanilid,  $C_6H_5 \cdot NH \cdot OCH_3$ , verhält sich wie Acetanilid. Beim Hund führt es gleichfalls zur Bildung von o-Oxykarbanil.



Phenylurethan,  $COO \cdot C_2H_5$ , wird zum geringen Teil als p-Oxyphenylurethan an Schwefelsäure gebunden ausgeschieden.

Phenylglycin,  $C_6H_5 \cdot NH \cdot CH_2 \cdot COOH$ , das sich in vitro leicht in Indol umwandeln läßt, erfährt im Tierkörper diese Umgestaltung nicht.

Oxanilsäure,  $C_6H_5 \cdot NH \cdot CO \cdot COOH$ , passiert unverändert den Organismus.

Das gleiche gilt für Malonanilsäure,  $C_6H_5 \cdot NH \cdot CO \cdot CH_2 \cdot COOH$ , und Phenacetinkarbonsäure,  $C_6H_4 \begin{smallmatrix} NH \cdot CO \cdot CH_2 \cdot COOH \\ \diagdown \\ O \cdot C_2H_5 \end{smallmatrix}$ . Sie werden nicht an Schwefelsäure gebunden.

o-Toluidin,  $C_6H_4 \begin{smallmatrix} NH_2 \\ \diagup \\ CH_3 \end{smallmatrix}$ , wird an der Methylgruppe zum Alkohol oxydiert und dann als gepaarte Schwefelsäure ausgeschieden. Zur Bildung von Aminobenzoessäure kommt es nicht. p-Toluidin geht als solches in den Harn über.

Eine Oxydation der Methylgruppe zum Karboxyl findet aber statt, wenn die Aminogruppe substituiert ist.

p-Dimethyltoluidin,  $C_6H_4 \begin{smallmatrix} N(CH_3)_2 \\ \diagup \\ CH_3 \end{smallmatrix}$ , wird zu p-Dimethylaminobenzoessäure oxydiert, die sich zum größten Teil mit Glykokoll paart. Dieses Verhalten entspricht dem von Acetyltoluidin und Acetylxyloidin gegenüber Oxydationsmitteln in vitro. Bei diesen Produkten wird unter dem Einfluß oxydierender Agentien die am Ring haftende Methylgruppe (resp. eine der beiden beim Xylidin) zu Karboxyl oxydiert.

Ein geringer Teil von p-Dimethyltoluidin wird im Organismus in Orthostellung oxydiert.

p-Acetyltoluidin,  $C_6H_4 \begin{smallmatrix} NH \cdot CO \cdot CH_3 \\ \diagdown \\ CH_3 \end{smallmatrix}$ , wird nahezu vollständig in p-Acetylaminobenzoessäure umgewandelt. Das o-Acetyltoluidin erfährt

beim Hund eine ähnliche Umwandlung wie Acetanilin. Die am Ring haftende Methylgruppe bleibt erhalten, während ein Ringwasserstoff oxydiert wird. Es entsteht das Anhydrid einer Oxykresylkarbaminsäure, ein

Methyloxykarbanil,  $\text{C}_6\text{H}_5 \begin{smallmatrix} \text{CH}_3 \\ \diagup \text{O} \diagdown \\ \text{N} \end{smallmatrix} \text{C} \cdot \text{OH}$ , das in den Harn übergeht.

m-Acetyltoluidin wird zum größten Teil in m-Acetylaminobenzoesäure umgewandelt.

p-Aminophenol,  $\text{C}_6\text{H}_4 \begin{smallmatrix} \text{NH}_2 \\ \diagup \text{O} \diagdown \\ \text{OH} \end{smallmatrix}$ , wird zum größten Teil mit Schwefelsäure, zum geringeren mit Glukuronsäure gepaart.

Phenacetin (p-Acetphenetidin),  $\text{C}_6\text{H}_4 \begin{smallmatrix} \text{NH} \cdot \text{CO} \cdot \text{CH}_3 \\ \diagup \text{O} \cdot \text{C}_2\text{H}_5 \end{smallmatrix}$ , und seine analogen Derivate, wie Laktophenin usw., gehen unter Abspaltung der Äthylgruppe in die entsprechenden p-Aminophenolderivate über.

Karbonyl-o-aminophenol (o-Oxykarbanil),  $\text{C}_6\text{H}_4 \begin{smallmatrix} \text{N} \\ \diagup \text{O} \diagdown \end{smallmatrix} \text{C} \cdot \text{OH}$ , wird zu Karbonyl-o-oxyaminophenol,  $\text{HO} \cdot \text{C}_6\text{H}_3 \begin{smallmatrix} \text{N} \\ \diagup \text{O} \diagdown \end{smallmatrix} \text{C} \cdot \text{OH}$ , oxydiert.

p-Dimethylaminobenzaldehyd,  $\text{C}_6\text{H}_4 \begin{smallmatrix} \text{N}(\text{CH}_3)_2 \\ \diagup \text{CHO} \end{smallmatrix}$ , wird zu p-Dimethylaminobenzoesäure, zum Teil geht es auch in Monomethylaminobenzoesäure über.

m-Aminobenzoesäure,  $\text{C}_6\text{H}_4 \begin{smallmatrix} \text{NH}_2 \\ \diagup \text{COOH} \end{smallmatrix}$ , geht unter Addition eines Karbaminsäurerestes teilweise in Uraminobenzoesäure über.

Ein anderer Teil wird zu m-Aminohippursäure, ein dritter endlich wird unverändert ausgeschieden: Letzteres gilt auch für o- und p-Aminobenzoesäure.

o- und p-Aminosalizylsäure,  $\text{C}_6\text{H}_3 \begin{smallmatrix} \text{OH} \\ \diagup \text{NH}_2 \diagdown \\ \text{COOH} \end{smallmatrix}$ , gehen in die Uraminosäuren über.

Das Anhydrid der N-methylierten Dimethylaminobenzoesäure, das Benzbetain,  $\text{C}_6\text{H}_4 \begin{smallmatrix} \text{N}(\text{CH}_3)_2 \\ \diagup \text{CO} \diagdown \end{smallmatrix} \text{O}$ , wird entmethyliert.

Tetramethylendiamin,  $\text{H}_2\text{N} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{NH}_2$ , Penta-methylendiamin,  $\text{H}_2\text{N} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{NH}_2$ , passieren den Organismus unverändert.

Hexamethylentetramin,  $(\text{CH}_2)_6\text{N}_4$  (Urotropin), wird unverändert durch die Nieren ausgeschieden. Bei saurer Reaktion des Harns spaltet es Formaldehyd in der Harnblase ab.

Phenylendiamin,  $C_6H_4 \begin{smallmatrix} \text{NH}_2 \\ \diagup \diagdown \\ \text{NH}_2 \end{smallmatrix}$ , soll unverändert ausgeschieden werden. Wie sich sein Homologe, das Toluylendiamin, verhält, ist nicht untersucht.

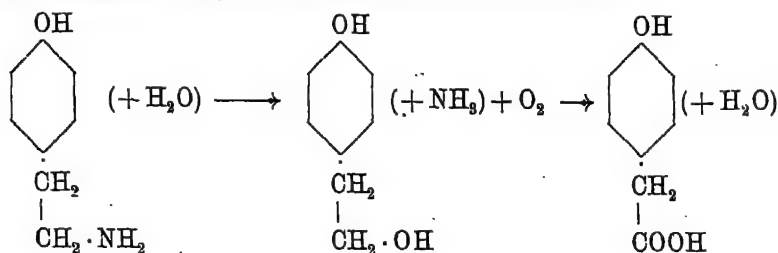
Benzidin (p-Diaminobiphenyl),  $H_2N \cdot H_4C_6 - C_6H_4 \cdot NH_2$ , erscheint unverändert im Harn. Nach einer anderen Angabe soll es wie Anilin in seine Oxyverbindung übergehen und als Diaminodioxydiphenyl im Harn erscheinen.

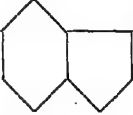
Karbazol (Diphenylimid),  $\begin{smallmatrix} C_6H_4 \\ | \\ C_6H_4 \end{smallmatrix} > NH$ , wird zu Oxykarbazol,  $\begin{smallmatrix} C_6H_4 \cdot OH \\ | \\ C_6H_4 \end{smallmatrix} > NH$ , oxydiert, das als Ätherschwefelsäure, vielleicht auch als gepaarte Glukuronsäure ausgeschieden wird.

Benzylamin,  $C_6H_5 \cdot CH_2 \cdot NH_2$ , wird zu Benzoesäure oxydiert, die als Hippursäure ausgeschieden wird.

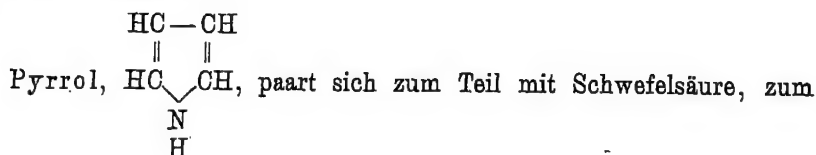
p-Oxyphenyläthylamin,  $C_6H_4 \begin{smallmatrix} OH \\ | \\ CH_2 \cdot CH_2 \cdot NH_2 \end{smallmatrix}$ , wird zu p-Oxyphenylessigsäure oxydiert. p-Oxyphenyläthylmethyamin,  $C_6H_4 \begin{smallmatrix} OH \\ | \\ CH_2 \cdot CH_2 \cdot NH \cdot CH_3 \end{smallmatrix}$ , erfährt diese Umwandlung schwerer und noch schwerer die ein tertiäres Amin darstellende N-Dimethylverbindung, das p-Oxyphenyläthyldimethylamin (Hordenin),  $C_6H_4 \begin{smallmatrix} OH \\ | \\ CH_2 \cdot CH_2 \cdot N(CH_3)_2 \end{smallmatrix}$ .

Der Übergang erfolgt wahrscheinlich über den Alkohol:

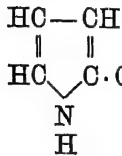


$\beta$ -Indoläthylamin,   $CH_2 \cdot CH_2 \cdot NH_2$ , geht in Indolessigsäure über.

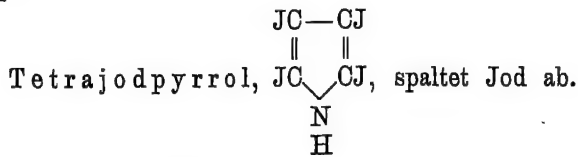
Beim Hund findet man es im Harn mit Glykokoll gepaart als Indolacetursäure.



Teil geht es unverändert in den Harn über.  $\alpha$ -Pyrrolkarbonsäure,



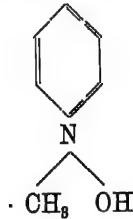
wird unverändert ausgeschieden.



Indol,  $\text{C}_6\text{H}_4\langle\begin{array}{c} \text{CH} \\ \text{NH} \end{array}\rangle\text{CH}$ , wird zu Indoxyl,  $\text{C}_6\text{H}_4\langle\begin{array}{c} \text{C}\cdot\text{OH} \\ \text{NH} \end{array}\rangle\text{CH}$ , Skatol,

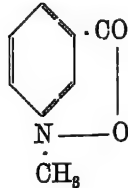
$\text{C}_6\text{H}_4\langle\begin{array}{c} \text{C}\cdot\text{CH}_3 \\ \text{NH} \end{array}\rangle\text{CH}$ , zu Skatoxyl,  $\text{C}_6\text{H}_4\langle\begin{array}{c} \text{C}\cdot\text{CH}_2\cdot\text{OH} \\ \text{NH} \end{array}\rangle\text{CH}$ . Beide Oxykörper paaren sich mit Glukuronsäure und werden in dieser Form ausgeschieden.

Pyridin geht im Organismus des Hundes unter Angliederung einer Methylgruppe in N-Methylpyridylammoniumhydroxyd



über. Zum Teil wird es unverändert ausgeschieden.

$\alpha$ -Methylpyridin ( $\alpha$ -Pikolin) wird beim Kaninchen zu  $\alpha$ -Pyridinkarbonsäure oxydiert, die, wie die Karbonsäuren der Benzolreihe, sich mit Glykokoll paart und als  $\alpha$ -Pyridinursäure ausgeschieden wird. Zum Teil geht es unverändert in den Harn über. Nikotinsäure ( $\beta$ -Pyridinkarbonsäure) verhält sich ebenso und wird als Nikotinursäure ausgeschieden. Zum Teil geht sie unter Methylierung und Betainbildung in Trigonellin

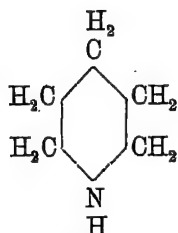


über.

Dioxy-pikolinkarbonsäure (Komenaminsäure),  $\text{C}_6\text{H}_2\text{N}\langle\begin{array}{c} \text{OH} \\ \text{OH} \\ \text{COOH} \end{array}\rangle$ ,

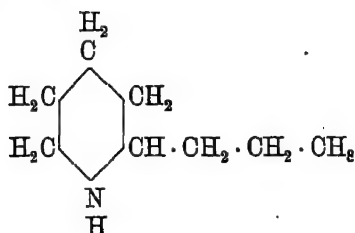
wird in ihrer Hauptmenge zerstört. Die Gegenwart der Hydroxyle erleichtert also den Angriff.

Piperidin,



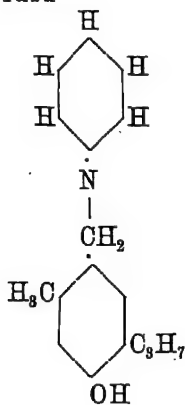
geht zum größten Teil unverändert in den Harn über. Wie sich der andere Teil verhält, ist unbekannt.

$\alpha$ -Methylpiperidin ( $\alpha$ -Pipekolin) wird, wenn auch nur in geringer Menge, zur  $\alpha$ -Piperidinkarbonsäure oxydiert, die zum größten Teil als Glykokollverbindung, zum geringeren als solche ausgeschieden wird.  $\alpha$ -Propylpiperidin (Koniin)

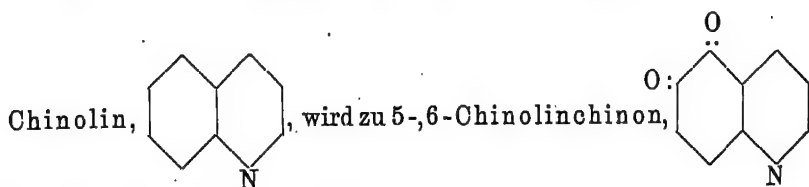


scheint größtenteils zerstört zu werden, ein geringer Teil wird unverändert ausgeschieden.

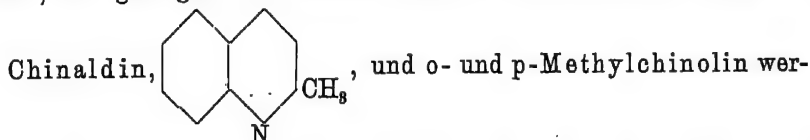
p-Thymotinpiperidid



sowie o-Thymotinpiperidid scheinen sich zu N-methylieren und dann als Glukuronsäureverbindung ausgeschieden zu werden. Das gleiche gilt für p-Kresolmethylenpiperidid und Thymol- und Karvakrolmethylen- $\alpha$ -methylpiperidid, während die entsprechende Naphtholverbindung sich nur paart, ohne sich zu methylieren. Ebenso scheint sich Thymolalkoholpiperidid zu verhalten.



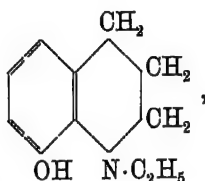
oxydiert, ein geringer Teil erscheint als 5,6-Dioxychinolin im Harn.



den unter Sprengung des Ringes verbrannt. Damit ist gesagt, daß der Chinolinring leichter zerstörbar ist als der Benzol- und Pyridinring.

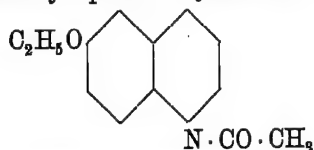
Von p-Methylchinolin wird ein geringer Teil als p-Chinolin-karbonsäure ausgeschieden.

Die Oxychinoline verhalten sich ähnlich wie die Phenole. Die o-Verbindung geht zum Teil als gepaarte Schwefelsäure, zum Teil als Oxychinolinglukuronsäure in den Harn über. Der gleichen Paarung unterliegt das im Pyridinkern hydroxylierte Karbostyryl ( $\alpha$ -Oxychinolin), desgleichen  $\gamma$ -Oxychinolin (Kynurin). o-Oxytetrahydroäthylchinolin (Kairolin),



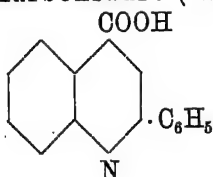
paart sich mit Schwefelsäure und Glukuronsäure.

Weniger gut unterrichtet sind wir über das Schicksal des p-Oxytetrahydromethylchinolin (Thallin). Wahrscheinlich paart es sich auch. Acetyl- und Benzoyl-p-äthoxychinolin (Analgen),



spaltet die Acetyl- und Benzoylgruppe ab, wird aber teilweise, wie es scheint, ganz zerstört.

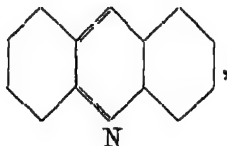
$\beta$ -8-Oxychinolinkarbonsäure wird unverändert ausgeschieden.  
2-Phenylchinolin-4-karbonsäure (Atophan),



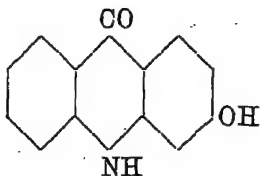
geht in 8-Oxy-2-phenylchinolin-4-karbonsäure über. Ein Teil wird zu Oxypiridinursäure oxydiert.

4-Oxychinolinkarbonsäure (Kynurensäure) wird im Organismus des Menschen ganz abgebaut, wenn sie peroral eingelegt wird. Bei subkutaner Zufuhr entgeht sie größtenteils der Verbrennung.

Akridin,

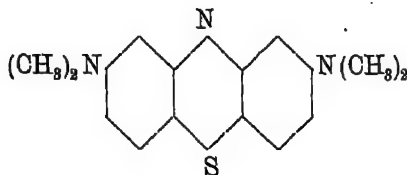


wird zu 3-Oxy-9-keto-10-hydroakridin (Oxyakridon),



oxydiert, das mit Schwefelsäure, vielleicht auch mit Glukuronsäure gepaart ausgeschieden wird.

Methylenblau (Tetramethylthioninchlorid)

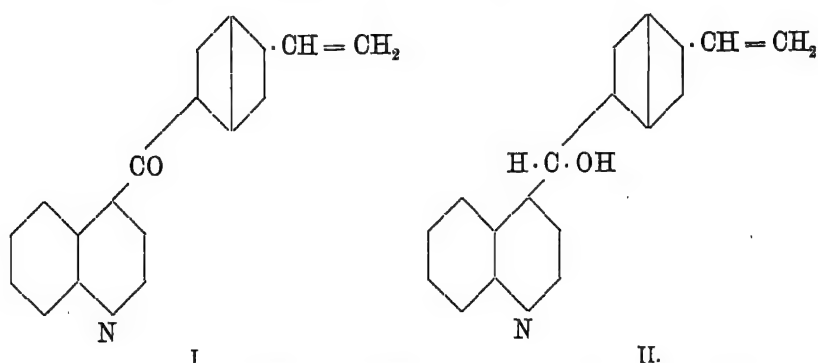


wird im Organismus in eine Leukoverbindung übergeführt, die sich weder spontan an der Luft, noch durch Oxydationsmittel färbt, wohl aber beim Kochen mit Säuren.

Über das Schicksal von Kokain, Atropin, Chinin, Morphin, Papaverin und ihren Derivaten ist nicht viel bekannt. Es scheint, als ob Morphin sich mit Glukuronsäure paare. Chinin geht beim Kaninchen eine Paarung mit Glukuronsäure ein. Ein geringer Teil wird zu Chinenin oxydiert. Ein anderer geht in nicht bekannte amorphe Körper über und etwa 40% werden unverändert ausgeschieden. Das gleiche gilt für Cinchonin.

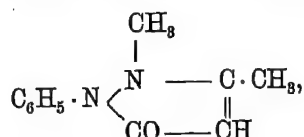
Cinchoninon (I) wird zu dem entsprechenden Alkohol (II) reduziert, der sich mit Glukuronsäure paart.





Cinchotoxin und Chinotoxin paaren sich im Kaninchenorganismus mit Glukuronsäure, wozu die Karbonylgruppe zum Alkohol reduziert werden muß.

Antipyrin (Phenyldimethylpyrazolon),

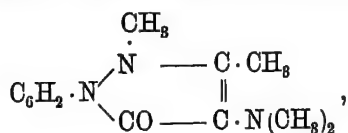


wird in einen noch nicht näher bekannten Oxykörper umgewandelt, der mit Schwefelsäure bzw. Glukuronsäure gepaart wird. Vielleicht wird eine der Methylgruppen zu dem entsprechenden Alkohol oxydiert. Ein Teil wird unverändert ausgeschieden.

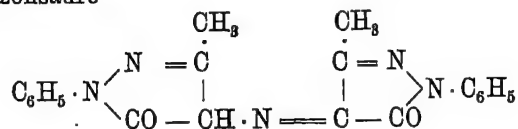
[3]-Antipyrin wird größtenteils mit Glukuronsäure gepaart ausgeschieden. Desgleichen Isoantipyrin.

Aminoantipyrin geht als solches in den Harn über, zum Teil als Chromogen, das beim Stehen an der Luft sich zu einem Farbstoff oxydiert.

Pyramidon (Dimethylaminophenyldimethylpyrazolon),

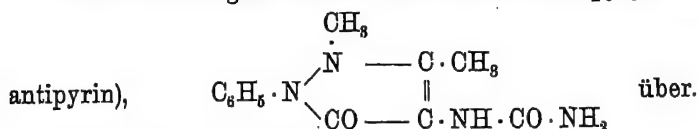


wird zu Rubazonsäure

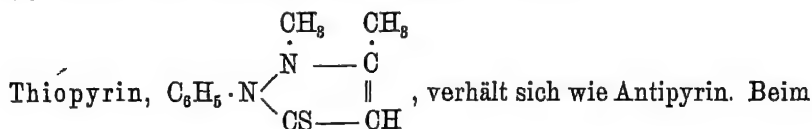


oxydiert, einem prächtig purpurroten Farbstoff.

Beim Hund geht es auch zum Teil in Antipyrinlarnstoff (Uramino-

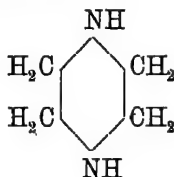


[3]-Pyramidon erscheint unverändert im Harn.



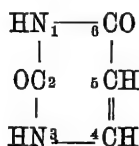
Hund verläßt ein Teil den Organismus unverändert.

Piperazin (Dimethylendiamin)



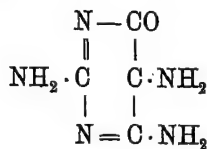
wird zum größten Teil unverändert ausgeschieden, ein kleinerer dürfte zerfallen.

Unter den Körpern der Pyrimidingruppe passiert Uracil (2-6-Dioxyypyrimidin)

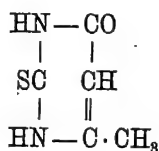


und 4-Methyluracil den Organismus unverändert, während das isomere Thymin (5-Methyl-2-6-dioxyypyrimidin) zerstört wird.

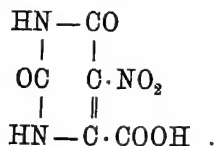
5-Nitrouracil, das somit die Nitrogruppe am selben Kohlenstoff trägt, wie Thymin die Methylgruppe, wird nicht angegriffen, desgleichen nicht 2-4-5-Triamino-6-oxyypyrimidin



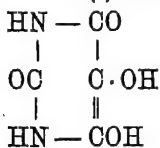
und Methylsulfouracil



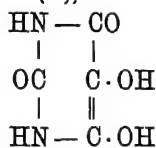
Wohl aber werden Nitrouracilkarbonsäure



Isobarbitur- (I) und Isodialursäure (II),



I.

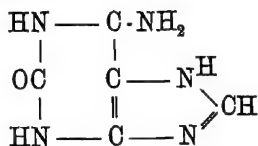


II.

2-6-Dioxypyrimidin, Pseudoharnsäure, Isoharnsäure, Hydrouracil und Imidomethyluracil anscheinend ganz oder fast ganz abgebaut.

Die Körper der Purinreihe werden im Organismus nur schwer angegriffen. Die Veränderungen, die sie erleiden, beschränken sich auf eine Absprengung von angegliederten Alkylen oder auf einen Ersatz von Wasserstoffatomen durch Sauerstoff, das Ringsystem als solches bleibt erhalten.

Adenin (6-Aminopurin)



wird zu einem geringen Teil zu 6-Amino-2-8-dioxypurin oxydiert, der größte Teil passiert den Organismus unzersetzt.

Xanthin (2-6-Dioxypurin) wird im menschlichen Organismus zu Harnsäure oxydiert. Nur ein geringer Teil entgeht der Oxydation.

2-8-Dioxypurin wird fast quantitativ unverändert ausgeschieden.

Methylierte Xanthine werden im Organismus des Menschen und der Tiere partiell entmethyliert.

Paraxanthin (1-7-Dimethylxanthin) geht zum Teil in 1-Methylxanthin über, zum Teil wird es unverändert ausgeschieden.

Theobromin (3-7-Dimethylxanthin) gibt eine Methylgruppe ab, und zwar teils die 3-, teils die 7-ständige Gruppe, so daß 3-Methylxanthin und 7-Methylxanthin (Heteroxanthin) zur Ausscheidung kommen. Bei den verschiedenen Tiergattungen wird mehr das eine oder das andere gebildet, beim Kaninchen vorzugsweise 7-, beim Hunde das 3-Methylxanthin. Ein Teil wird unverändert ausgeschieden. Theophyllin (1-3-Dimethylxanthin) geht in 1- und 3-Methylxanthin über.

Der Abbau des Koffeins (1-3-7-Trimethylxanthin) ist beim Menschen nicht genau verfolgt. Beim Hund vollzieht er sich derweise, daß zuerst hauptsächlich die 7-Methylgruppe, dann die 1-Methylgruppe abgespalten wird, während die 3-Methylgruppe der Oxydation einen ziemlichen Widerstand leistet. Es finden sich demzufolge im Harn hauptsächlich 1-3-Dimethylxanthin (Theophyllin) und 3-Methylxanthin, daneben in weit geringerer Menge 3-7-Dimethylxanthin (Theobromin) und 1-7-Dimethylxanthin (Paraxanthin). Beim Kaninchen ist im Gegensatz

hierzu die 3-Methylgruppe am leichtesten absprengebar, so daß vorwiegend die 1-7-, weiterhin die 1- und die 7-Methylverbindung zur Ausscheidung kommen. Sowohl beim Kaninchen wie beim Hund und Menschen wird ein Teil völlig entmethyliert, wodurch Xanthin gebildet wird, das als Vorstufe der Harnsäurebildung aufzufassen ist.

Phenylhydrazin,  $C_6H_5 \cdot NH-NH_2$ , scheint sich zu Oxyphenylhydrazin zu oxydieren und mit Glukuronsäure zu paaren.

Phenylglukosazon wird nicht gespalten.

Über das Schicksal des Azobenzols,  $C_6H_5 \cdot N=N \cdot C_6H_5$ , Oxyazobenzols,  $C_6H_5 \cdot N=N \cdot C_6H_5$ , und Diazobenzols,  $C_6H_5 \cdot N=N \cdot OH$ ,  
 $\searrow \quad \swarrow$   
 $O$

sind wir nicht genau unterrichtet. Es scheint, als ob sie nach Oxydation sich mit Schwefelsäure oder Glukuronsäure paaren.

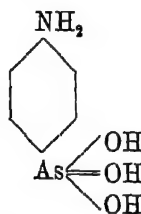
Phenylhydroxylamin,  $C_6H_5 \cdot HN \cdot OH$ , geht in Azooxybenzol  
 $\searrow \quad \swarrow$   
 $O$   
 $C_6H_5 \cdot N=N \cdot C_6H_5$ , über.

δ) Metalloidhaltige und metallorganische Verbindungen. Unter den organischen Phosphorverbindungen ist nur Tetraäthylphosphoniumjodid,  $(C_2H_5)_4P \cdot J$ , in bezug auf sein Verhalten im Organismus studiert worden. Es gibt zur Bildung einer flüchtigen phosphorhaltigen Base Anlaß, daneben geht es unverändert in den Harn über.

Von den organischen Arsenverbindungen wird Dimethylarsinsäure (Kakodylsäure),  $(CH_3)_2AsO \cdot OH$ , zu einem geringen Teil zu Kakodyloxyd,  $(CH_3)_2As \cdot O \cdot As(CH_3)_2$ , reduziert, ein etwas größerer wird abgebaut und die Arsensäure teilweise zu arseniger Säure reduziert. Der größte Teil geht unverändert durch den Organismus. Ähnlich verhält sich Monomethylarsinsäure,  $CH_3 \cdot As \cdot O \cdot (OH)_2$ .

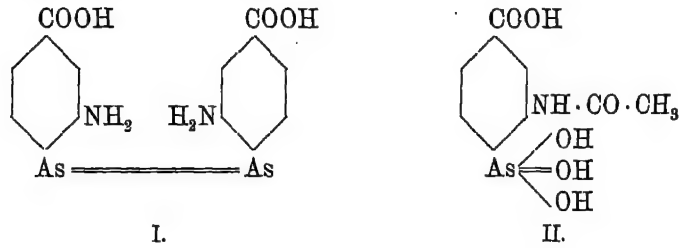
Diphenylarsinsäure,  $(C_6H_5)_2AsO \cdot OH$ , scheint auch zum Teil in arsenige Säure und Arsensäure überzugehen, während Triphenylarsinoxychlorid,  $(C_6H_5)_3As \cdot OH \cdot Cl$ , unverändert in den Harn übergeht.

Aus p-Aminophenylarsinsäure (Atoxyl)



wird ein Teil des Arsens abgespalten.

Aminoarsenobenzoessäure (I) geht (beim Kalb) zum Teil in Acetaminobenzarsinsäure (II) über.



Quecksilbermethyl- und Quecksilberäthylverbindungen zerfallen im Organismus langsam, während Blei- und Zinnäthyl sofort zerfallen sollen.

## Nachtrag

### Zu Seite 78

In kleinen, täglich wiederholten Gaben ist der Methylalkohol bei Kaninchen giftiger als der Äthylalkohol, in einmaligen großen ist er ihm an Giftigkeit bedeutend unterlegen.<sup>1</sup> Die Kumulativwirkung hat man mit der Annahme erklärt, daß er von gewissen Teilen des Zentralnervensystems angezogen und dort langsam zu Ameisensäure oxydiert wird.

### Zu Seite 81

Die sekundären Alkohole sind bei intravenöser Zufuhr weniger giftig als die entsprechenden normalen. Die respektiven geringsten tödlichen Gaben für Propyl-, Butyl- und Amylalkohol sind geringer als die für Isopropyl-, Isobutyl- und Isoamylalkohol.<sup>2</sup> Die für Propylalkohol ist bei der Katze intravenös 2 ccm pro kg, während die für Isopropylalkohol 2,5 ccm ist.

### Zu Seite 82

Zu den Differenzen im Wirkungsverhältnis der isomeren einwertigen Alkohole ist zu bemerken, daß auch gegenüber Kaulquappen,<sup>3</sup> Blutkörperchen,<sup>4</sup> Fischen<sup>5</sup> und dem isolierten Froschherzen<sup>6</sup> die normal primären sich als die wirksamsten erwiesen haben, worauf die sekundären und schließlich die tertiären folgen. Die Diskrepanz mit den Beobachtungen von Schneegans und v. Mering darf nicht ohne weiteres als Widerspruch gedeutet werden, in dem Sinne etwa, daß sie sich aus der Verwendung verschieden reiner Produkte ergab, sondern es handelt sich wohl um Differenzen, die aus der Verschiedenheit der Versuchsanordnung hervorgehen, in letzter Linie um Unterschiede in den Resorptionsverhältnissen. Die verschiedene Wasserlöslichkeit der betreffenden Alkohole kann für einen guten Teil verantwortlich gemacht werden. Der normal primäre Alkohol ist am schwersten wasserlöslich. In Substanz in den Magen gebracht wird er wohl so langsam resorbiert, daß er unter den

---

1) A. Langgaard, Die Giftigkeit des Methyl- und Äthylalkohols, *Zeitsch. f. exp. Path. u. Therap.* 18, 20 (1913).

2) D. I. Macht, A toxicological study of some alcohols with especial reference to isomers, *Journ. of Pharm. and exp. Therap.* 16, 1 (1921). — Derselbe, Pharmacological examination of isopropyl alcohol, *Arch. internat. de Pharmacodyn. et de Thérap.* 26, 285 (1922).

3) E. Overton, l. c. s. S. 73, Anm. 4.

4) H. Fühner und E. Neubauer, *Zentralbl. f. Physiol.* (1906) 117.

5) H. Fühner, *Zeitschr. f. Biol.* 57, 469 (1912).

6) H. Fühner, *Biochem. Zeitschr.* 120, 148 (1921).

Isomeren als das schwächste Narkotikum erscheint, während er nach den eben angegebenen Befunden das stärkste ist.

Nach diesen Beobachtungen würde das Gesetz von dem Einfluß der Kettenverzweigung auf den Wirkungsgrad aliphatischer Verbindungen für die Alkohole nicht zutreffen. Richtiger ist es aber vielleicht zu sagen, daß eine Interferenz mit Veränderungen in den physikalischen Eigenschaften seine Geltendmachung verhindert. Es lohnt sich jedenfalls, weitere Untersuchungen unter Berücksichtigung und Feststellung der physikalischen Verhältnisse anzustellen.

#### Zu Seite 91

Aceton zeigt im Tierversuch entsprechend seinem aliphatischen Charakter eine depressive Wirkung auf die Herztätigkeit, den Blutdruck und die Respiration.<sup>1</sup>

#### Zu Seite 100

Der dynamisch verstärkende Einfluß der Hydroxylgruppe macht sich in der Reihe der aliphatischen Dikarbonsäuren auch in bezug auf eine Anzahl noch nicht näher begründeter pharmakologischer Eigenschaften dieser Körper geltend. Bernsteinsäure (als Natriumsalz) hat das Vermögen, die Intensität der Herzschläge des überlebenden, isolierten Froschherzens und der rhythmischen Bewegungen des isolierten und in Lockescher Lösung suspendierten Kaninchendickdarms herabzusetzen<sup>2</sup> und die des Dünndarms zu steigern.<sup>3</sup> Die entsprechende hydroxylierte

$$\begin{array}{c} \text{COOH} \\ | \\ \text{CH}_2 \\ | \\ \text{CH} \cdot \text{OH} \\ | \\ \text{COOH} \end{array}$$

Verbindung, die Apfelsäure, übt diese Wirkungen viel stärker

aus, und noch stärker tut es die zweifach hydroxylierte, die Weinsäure,

$$\begin{array}{c} \text{COOH} \\ | \\ \text{CH} \cdot \text{OH} \\ | \\ \text{CH} \cdot \text{OH} \\ | \\ \text{COOH} \end{array}$$

Unter den Weinsäuren ist als die wirksamste auf das Herz

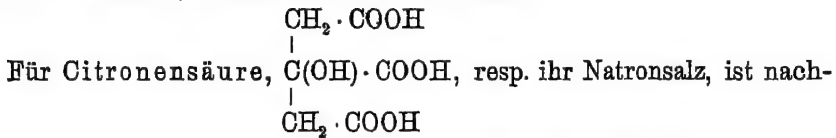
die l-Weinsäure erkannt worden, dann folgen in absteigender Reihe die r-Weinsäure, die Mesoweinsäure und die d-Weinsäure. Für die Wirkung

1) W. Salant und N. Kleitman, Pharmacological studies on acetone, Journ. of Pharm. and exp. Thérap. 19, 293 (1922).

2) W. Salant, A. E. Livingston und H. Connet, Experiments with succinate and its hydroxy derivatives on the isolated frog heart, Journ. of Pharm. and exp. Therap. 10, 129 (1918).

3) W. Salant, C. W. Mitchell u. E. W. Schwartz, The action of succinate and its hydroxy derivatives on the isolated intestine, Journ. of Pharm. and exp. Therap. 9, 511 (1917).

auf den isolierten Dünndarm ist die absteigende Reihenfolge: l-Weinsäure, d-Weinsäure, Mesoweinsäure, r-Weinsäure.



gewiesen, daß sie nur in verdünnter Lösung (N/100) auf die Bewegungen des Dünndarms fördernd, in stärkerer Konzentration dagegen lähmend wirkt, und bei N/10 sie ganz aufhebt. Auf den Dickdarm wirkt sie gleich den anderen Säuren in allen Konzentrationen lähmend.<sup>1</sup>

Die unmittelbare Ursache dieser Wirkungen ist noch nicht bekannt. Eine Zeitlang hat man sie in den kalziumfällenden Eigenschaften der Säuren gesucht, doch ist man von dieser Anschauung wieder abgekommen, da Fällungsvermögen und Wirksamkeit miteinander nicht Schritt halten. So hat r-Weinsäure ein stärkeres Fällungsvermögen als l-Weinsäure. Neuerdings nimmt man eine Wirkung auf die nervösen Elemente an,<sup>2</sup> womit jedenfalls der entgegengesetzte Einfluß auf Dünn- und Dickdarm erklärlich würde.

#### Zu Seite 102

Bei Inhalation ist Chloroform ein wirksameres Narkotikum als Tetrachlorkohlenstoff.<sup>3</sup> Dagegen ist die Giftigkeit des letzteren größer als die des ersteren. Dies ist erwiesen an Kaulquappen,<sup>4</sup> Fischen und Bakterien,<sup>5</sup> den roten Blutkörperchen<sup>6</sup> und am isolierten Froschherzen.<sup>7</sup>

Peroral gereicht ist Chloroform für Kaninchen narkotisch nur wenig wirksamer als Methylenchlorid, aber beträchtlich giftiger.<sup>8</sup>

#### Zu Seite 123

Schwefelsäuredimethylester bewirkt bei intravenöser Zufuhr Blutdrucksenkung, die auf einer Gefäßwandschädigung, namentlich im Kapillargebiet, beruhen dürfte. Bei wiederholter intravenöser Zufuhr kleiner Mengen stellt sich eine allgemeine Kachexie ein, die wohl einer intrazellulären Säureabspaltung zuzuschreiben ist.<sup>9</sup>

1) W. Salant und E. W. Schwartz, The action of sodium citrate on the isolated intestine, Journ. of Pharm. exp. Therap. 9, 497 (1917).

2) W. Salant, A. E. Livingston und H. Connet, l. c. s. S. 807, Anm. 2.

3) H. Fühner, Biochem. Zeitschr. 129, 157 (1921) — H. Kionka, Arch. internat. de Pharmacodyn. et de Thérap. 7, 494 (1900). — K. B. Lehmann, Arch. f. Hyg. 74, 4 (1911).

4) E. Overton, l. c. s. S. 73, Anm. 4.

5) G. Joachimoglu, Biochem. Zeitschr. 120, 203 (1921) und 124, 130.

6) W. Plötz, Biochem. Zeitschr. 103, 243 (1920).

7) H. Fühner, s. Anm. 3. — W. Kießling, Biochem. Zeitschr. 114, 292 (1921).

8) H. Fühner, Die Wirkungsstärke von Chloroform und Tetrachlorkohlenstoff, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 97, 86 (1923).

9) C. Wachtel, Über die Wirkung ätzender Ester (unter Berücksichtigung der Kampfgasstoffe), Zeitschr. f. exp. Path. u. Therap. 21, 1 (1920).



Phosphorsäuremethylester wirkt ähnlich.

Kohlensäuredimethylester hat diese Wirkung nicht. Es verhält sich dynamisch wie Ester organischer Säuren, wirkt also narkotisch.

#### Zu Seite 132

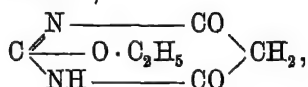
Die relativen (narkotischen) Wirkungsintensitäten von Veronal, Luminal, Dial stehen zueinander wie 1:2,3:3,5. Angliederung von Diäthylamin, wie sie im Somnifen besteht, erhöht die Wirkungskraft um 20 Prozent, ohne in gleichem Maße die Toxizität zu erhöhen.<sup>1</sup>

#### Zu Seite 137 und 291

Die Isoharnstoffe,  $\text{C} \begin{smallmatrix} \text{O} \cdot \text{R} \\ \swarrow \\ \text{NH} \\ \searrow \\ \text{NH}_2 \end{smallmatrix}$ , können als Iminourethane (Imino-ester der Karbaminsäure),  $\text{C} \begin{smallmatrix} \text{O} \cdot \text{R} \\ \swarrow \\ \text{O} \\ \searrow \\ \text{NH}_2 \end{smallmatrix}$ , aufgefaßt werden. Andererseits zeigen sie durch den Besitz einer Iminogruppe eine chemische Verwandtschaft mit dem Guanidin und den Amidinen. Sie sind weit stärkere Basen als Urethane. Äthylisoharnstoff,  $\text{C} \begin{smallmatrix} \text{O} \cdot \text{C}_2\text{H}_5 \\ \swarrow \\ \text{NH} \\ \searrow \\ \text{NH}_2 \end{smallmatrix}$ , Acetyläthylisoharnstoff,  $\text{C} \begin{smallmatrix} \text{O} \cdot \text{C}_2\text{H}_5 \\ \swarrow \\ \text{NH} \\ \searrow \\ \text{NH} \cdot \text{CO} \cdot \text{CH}_3 \end{smallmatrix}$ , Benzoylisoharnstoff,  $\text{C} \begin{smallmatrix} \text{O} \cdot \text{C}_6\text{H}_5 \\ \swarrow \\ \text{NH} \\ \searrow \\ \text{NH} \cdot \text{CO} \cdot \text{C}_6\text{H}_5 \end{smallmatrix}$ , haben keine ausgesprochene Wirkung außer etwas Unruhe.<sup>2</sup> Es scheint, als ob der Ätheranteil ( $\equiv \text{C} \cdot \text{O} \cdot \text{C}_2\text{H}_5$ ) dynamisch durch die stickstoffhaltigen Komponenten aufgewogen sei. Vielleicht ist auch der leichte Übergang der Isoharnstoffe in Harnstoffe an dieser relativen Wirkungslosigkeit schuld. Bromisovalerylisoharnstoff soll sedative Eigenschaften haben.

Karbäthoxyäthylisoharnstoff,  $\text{C} \begin{smallmatrix} \text{O} \cdot \text{C}_2\text{H}_5 \\ \swarrow \\ \text{NH} \\ \searrow \\ \text{NH} \cdot \text{COO} \cdot \text{C}_2\text{H}_5 \end{smallmatrix}$  (Äthoxy-allophanester), ein substituiertes Urethan, bewirkt in Gaben von 0,5 bis 0,75 g pro Kilo bei Kaninchen subkutan Narkose, Temperaturabfall und eine Erhöhung des Tonus der Skelettmuskulatur. Es wirkt ebenso stark, aber weniger anhaltend als Urethan.

Eine Verbindung von Äthylisoharnstoff mit einem Malonsäurerest, die 2-Äthoxybarbitursäure,

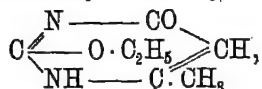


1) T. A. Redonnet, Recherches comparatives sur l'action pharmacodynamique des dérivés de l'acide barbiturique, Arch. internat. de Pharmacodyn. et de Thérap. 25, 241 (1921).

2) S. Basterfield, The pharmacological properties of some Iso-urea derivatives. Journ. of Pharm. and exp. Therap. 20, 451 (1923).

hat ausgesprochene narkotische Wirkung. Sie stellt ein modifiziertes Veronal dar. Sie steht diesem an narkotischer Kraft nach.

Ein chemisch ähnlich gebauter Stoff, der gleichzeitig ein substituiertes Uracil darstellt, das 2-Äthoxy-4-methyluracil,

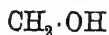


ist bis zu Mengen von 0,5 g pro Kilo subkutan beim Kaninchen wirkungslos.

#### Zu Seite 147

Die tödliche Dosis für Acetonitril<sup>1</sup> beträgt bei der weißen Maus auf subkutane Injektion 0,7 g pro Kilo. Das zu den Oxynitrilen gehörige Formaldehydcyanhydrin,  $\text{CH}_2(\text{OH}) \cdot \text{CN}$ , ist weit giftiger. Es tötet eine weiße Maus bei 0,015 g pro Kilo subkutan. Gleichfalls sehr giftig ist das Chloralcyanhydrin,  $\text{CCl}_3 \cdot \text{CH}(\text{OH}) \cdot \text{CN}$ , ebenfalls hydroxylhaltig. Die geringste tödliche Gabe liegt für die weiße Maus bei 0,023 g pro Kilo subkutan.

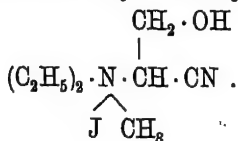
Die Giftigkeit des Acetonitrils wird des weiteren erhöht durch Einführung einer Diäthylaminogruppe in das Methyl. Diäthylaminoacetonitril,  $(\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{N} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CN}$ , tötet eine weiße Maus bei 0,031 g pro Kilo subkutan. Durch Verlängerung der Kohlenstoffkette wird die Wir-



kungskrafterhöht. Diäthylaminomilchsäurenitril,  $(\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{N} \cdot \text{CH} \cdot \text{CN}$ , tötet eine weiße Maus bei 0,022 g pro Kilo subkutan. Durch Überführung der Diaminoverbindungen in quaternäre Ammoniumbasen wird, wie das in allen derartigen Fällen geschieht, die Wirksamkeit herabgesetzt. Diäthylaminoacetonitriljodmethylat,  $(\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{N} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CN}$ , tötet eine



weiße Maus erst bei 0,25 g pro Kilo subkutan. Ähnliches gilt für Diäthylaminomilchsäurenitriljodmethylat,



#### Zu Seite 149

Dimethylcyanamid,  $\text{C} \begin{array}{l} \diagup \text{N} \cdot \text{CH}_3 \\ \diagdown \text{N} \cdot \text{CH}_3 \end{array}$ , bewirkt bei der *Rana esculenta*<sup>2</sup> in Gaben von 0,04 g auf 100 g Gewicht langsam eintretende zentrale

1) R. Hunt, Zur Kenntnis der Toxikologie einiger Nitrile und deren Antidote, Arch. internat. de Pharm. et de Thérap. 12, 447 (1904).

2) E. Hesse, Über die Cyanamidwirkung, II. Mitteil., Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. 26, 337 (1922).

Lähmung, der nach 24 Stunden der Tod folgt. Am Kaninchen tritt bei 0,1 g pro Kilo unter allmählicher, immer stärker werdender Temperatursenkung der Tod im Laufe von 24 Stunden ein.

Diäthylcyanamid,  $C \begin{smallmatrix} \nwarrow N \cdot C_2H_5 \\ \nearrow N \cdot C_2H_5 \end{smallmatrix}$ , wirkt etwas schwächer. 0,04 g pro 100 g verursachen bei Eskulenten zentrale Lähmung, die im Laufe einer Stunde abgeklungen ist, der aber der Tod nach etwa viermal vierundzwanzig Stunden folgt. Am Kaninchen ist die letale Dosis subkutan 0,2 g pro Kilo. Hunde sind viel empfindlicher; 0,06 g pro Kilo wirken tödlich. Das Vergiftungsbild äußert sich zunächst in Benommenheit, worauf Parese der Hinterbeine, Temperatursenkung und Tod folgt.

Diamylcyanamid,  $C \begin{smallmatrix} \nwarrow N \cdot C_5H_{11} \\ \nearrow N \cdot C_5H_{11} \end{smallmatrix}$ , ist in Gaben von 0,25 g pro Kilo beim Kaninchen wirkungslos.

Phenylmethylcyanamid,  $C \begin{smallmatrix} \nwarrow N \cdot C_6H_5 \\ \nearrow N \cdot CH_3 \end{smallmatrix}$ , ist ungiftig in Gaben von 0,4 g pro Kilo stomachal zugeführt beim Kaninchen. 1 g pro Kilo bewirkt anfallsweise auftretendes Zittern und Tod nach einigen Stunden.

Zu Seite 154

Dichloräthylsulfid (Thiodiglykolchlorid, Senfgas) ist ein außerordentlich starkes, flüchtiges Gift und zwar vor allem ein Zellgift. Es wirkt auf alle Zellen, mit denen es unmittelbar in Berührung kommt. Als solche sind zunächst die der äußeren Bedeckungen, der Augenbindehaut und der Kornea zu nennen, im weiteren bei der Einatmung die Epithelien der Luftwege und bei der Einführung in den Verdauungstrakt die dieses Organsystems. Die Zellen werden nekrotisch. Resorptiv kommt eine Wirkung auf die Blutgefäße, vorzugsweise die Kapillaren, zustande, welche gelähmt werden. Diese Schädigung ist an der menschlichen Haut ohne weiteres ersichtlich und gibt sich zu erkennen durch die Erscheinungen der Erschlaffung und Erweiterung, bläulich-rote Verfärbung, abnorme Durchlässigkeit, Ödembildung und Blutaustritte. An der Augenbindehaut ruft es schon in einer Verdünnung von 0,0005 mg auf den Liter Luft (1 Teil auf 2000 000 Teile Luft) bei einstündiger Einwirkung erkennbare Veränderungen hervor.<sup>1</sup> Bei 1 : 5 000 000 kann es bei empfindlichen Menschen eine tagelang anhaltende Konjunktivitis hervorrufen, die sich nach Monaten noch fühlbar macht. Die Wirkung auf die äußere Haut ist schwächer, immerhin sind auch da schon geringe Mengen wirksam.<sup>2</sup> Es genügt eine  $\frac{1}{2}$  — 1stündige Einwirkung von 0,0025 — 0,005 mg pro Liter Luft, um bei empfindlichen Menschen ein leichtes Erythem

1) C. J. Reed, The minimum concentration of dichlorethylsulphide (mustard gas) effective for the eyes of man, Journ. of Pharm. and exp. Therap. 15, 77 (1920).

2) Marshall, Lynch and Smith, Journ. of Pharm. and exp. Therap. 12, 291 (1918)

hervorzurufen. Bei stärkerer Konzentration kommt es dann zu Ödem und Blasenbildung und schwer heilender Nekrose.<sup>1</sup> 0,008 mg auf einen Liter Luft töten Tiere in einigen Stunden.

Es ist auffällig, daß ein Stoff, der durch Wasser leicht in zwei praktisch ungiftige Bestandteile, Thioglykol und Salzsäure, zerfällt, im Organismus so verheerende Wirkungen ausübt. Man hat die Giftwirkung auf eine intracelluläre Säureabspaltung zurückgeführt,<sup>2</sup> doch ist diese Erklärung nicht befriedigend. Es ist an die Möglichkeit zu denken, daß der Körper im Organismus sich oxydiert und zu Dichloräthylsulfoxyd ( $\text{Cl} \cdot \text{C}_2\text{H}_5)_2\text{SO}$ , und Dichloräthylsulfon, ( $\text{Cl} \cdot \text{C}_2\text{H}_5)_2\text{SO}_2$ , wird, die beide in Wasser sich nicht zersetzen und starke Gifte sind. Letzteres ruft schon in den geringsten Mengen alle charakteristischen Erscheinungen der Dichloräthylsulfidvergiftung hervor.

Dem Dichloräthylsulfid ähnlich verhalten sich außer den genannten eine Reihe näherer Derivate. In folgender Tabelle sind die bisher untersuchten Substanzen dieser Gruppe angeführt nebst ihren minimalen letalen Gaben für die weiße Maus bei subkutaner Zufuhr.<sup>3</sup>

		Minimale tödliche Dosis in mg pro Kilo
Dichloräthylsulfid,	$(\text{ClCH}_2 \cdot \text{CH}_2)_2\text{S}$	125
Bis( $\beta$ -chloräthyl)sulfoxyd,	$(\text{ClCH}_2 \cdot \text{CH}_2)_2\text{SO}$	125
Bis( $\beta$ -chloräthyl)sulfon,	$(\text{ClCH}_2 \cdot \text{CH}_2)_2\text{SO}_2$	105
Bis( $\beta$ -jodäthyl)sulfoxyd,	$(\text{JCH}_2 \cdot \text{CH}_2)_2\text{SO}$	150
Bis( $\beta$ -jodäthyl)sulfon,	$(\text{JCH}_2 \cdot \text{CH}_2)_2\text{SO}_2$	30
Bis( $\beta$ -thioäthyl)acetat,	$(\text{CH}_3 \cdot \text{COO} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2)_2\text{S}$	> 850
$\beta$ -Bromäthylbutylsulfid,	$\text{BrCH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{S} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_3$	490
Bis( $\beta$ -äthylmerkaptoläthyl)sulfid,	$(\text{C}_2\text{H}_5 \cdot \text{S} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2)_2\text{S}$	> 650
Bis( $\beta$ -äthylmerkaptoläthyl)sulfon,	$(\text{C}_2\text{H}_5 \cdot \text{S} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2)_2\text{SO}_2$	175
Bis( $\beta$ -propylmerkaptoläthyl)sulfon,	$(\text{C}_3\text{H}_7 \cdot \text{S} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2)_2\text{SO}_2$	300
Bis( $\beta$ -butylmerkaptoläthyl)sulfon,	$(\text{C}_4\text{H}_9 \cdot \text{S} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2)_2\text{SO}_2$	400
Bis( $\beta$ -isobutylmerkaptoläthyl)sulfon,	$(\text{iso C}_4\text{H}_9 \cdot \text{S} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2)_2\text{SO}_2$	500
Bis( $\beta$ -phenoxyäthyl)sulfid,	$(\text{C}_6\text{H}_5 \cdot \text{O} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2)_2\text{S}$	> 550
Bis( $\beta$ -phenoxyäthyl)sulfon,	$(\text{C}_6\text{H}_5 \cdot \text{O} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2)_2\text{SO}_2$	> 550
Bis( $\beta$ -phenylmerkaptoläthyl)sulfid,	$(\text{C}_6\text{H}_5 \cdot \text{S} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2)_2\text{S}$	> 600

1) Marshall, Lynch and Smith, l. c. S. 811, Anm. 2. — Smith, Clowes and Marshall, ebenda 13, 1 (1919). — F. Flury und H. Wieland, Über Kampfgasvergiftung, VII. Die pharmakologische Wirkung des Dichloräthylsulfids, Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. 13, 367 (1921).

2) s. S. 811, Anm. 2. Vgl. auch Lillie, Clowes and Chambers, Journ. of Pharm. and exp. Therap. 14, 75 (1919).

3) E. K. Marshall jr. und J. W. Williams, The toxicity and skin irritant effect of certain derivative of dichloroethylsulphide, Journ. of Pharm. and exp. Therap. 16, 259 (1921).

4-Phenyl-1,4-sulfanazan,  $\text{C}_6\text{H}_5\text{N} \begin{smallmatrix} \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \\ \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \end{smallmatrix} \text{SO} > 650$

4-p-Kresyl-1,4-sulfanazan,  $\text{p-CH}_3 \cdot \text{C}_6\text{H}_4\text{N} \begin{smallmatrix} \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \\ \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \end{smallmatrix} \text{SO} > 450$

Wie hieraus ersichtlich, sind die chlor- und jodhaltigen Verbindungen die giftigsten. Die mit aliphatischen Radikalen substituierten sind giftiger als die mit aromatischen. Die Bromverbindungen sind weniger giftig als verschiedene halogenfreie Verbindungen. Die Sulfone sind giftiger als die entsprechenden Sulfide. Zunahme des Molekulargewichtes setzt die Giftigkeit herab. Das Jodäthylsulfon ist etwa dreimal so giftig als die entsprechende Chlorverbindung. Die Toxizität des Dichloräthylsulfids ist nicht die größte in dieser Serie. Es ist nicht giftiger als das entsprechende Sulfoxyd und Sulfon. Endlich ist die Jodsulfoxydverbindung viermal weniger giftig als das entsprechende Sulfon.

Für Hunde ist Dichloräthylsulfid auf intravenöse Injektion bei 6 mg pro Kilo tödlich.

Die Reizwirkung dieser Verbindungen auf die Haut ist sehr verschieden stark. Beim Sulfoxyd ist sie gleich Null.

#### Zu Seite 156

Im Gegensatz zu den aliphatischen Sulfonen haben p-Tolylmethylsulfon,  $\text{CH}_3 \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{SO}_2 \cdot \text{CH}_3$ , und p-Allyltolylsulfon,  $\text{CH}_3 \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{SO}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH} : \text{CH}_2$ , prompte narkotische Wirkung.<sup>1</sup> Es bleibt noch aufzuklären, worauf dieser Unterschied beruht. Die Toxizitätsgrenze liegt für ersteres bei 1,5 g pro Kilo Kaninchen. 0,5 g pro Kilo des letzteren stomachal beigebracht machen leichte zweistündige Narkose. Bei 1 g erholen sich die Tiere nach sechs bis acht Stunden schwer. 1,5 — 2 g sind tödlich.

#### Zu Seite 187

Brenzkatechinmonoacetsäure (Orthoxyphenyloxyessigsäure),  $\text{C}_6\text{H}_4 \begin{smallmatrix} \text{OH} \\ \text{O} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{COOH} \end{smallmatrix}$  (Guajacetin) hat (als Kalziumsalz gereicht) deutliche antipyretische Wirkung bei der Wärmestichhyperthermie des Kaninchens gezeigt.<sup>2</sup>

#### Zu Seite 194

Außer den narkotischen hat Benzylalkohol auch ausgesprochene lokalanästhesierende Eigenschaften.<sup>3</sup> Die geringste tödliche Dosis beträgt für den Hund 1,5 ccm pro Kilo intravenös, für Kaninchen und die weiße

1) H. Mezger, Pharmakochemische Untersuchungen in der Reihe der aromatischen Sulfamide, Inaug.-Diss. Zürich (1921).

2) H. Boruttau, Versuche über die pharmakologischen Eigenschaften der Brenzkatechinmonoacetsäure, Zeitschr. f. exp. Path. u. Therap. 20, 298 (1919).

3) D. I. Macht, A pharmacological and therapeutic study of benzyl alcohol as a local anesthetic, Journ. Pharm. and exp. Therap. 11, 263 (1918).

Maus 2 ccm subkutan. Für den Hund sind 2 ccm pro Kilo subkutan noch nicht tödlich.

Benzylalkohol ist von amerikanischen Ärzten als Lokalanästhetikum verwendet worden.<sup>1</sup> Es bietet weit weniger Gefahr als die gewöhnlichen Lokalanästhetica. Dosis: 10—30 ccm einer einprozentigen Auflösung in physiologischer Kochsalzlösung.

Das nächst höhere Homologe, der Phenyläthylalkohol ( $\beta$ -Phenetylol, Rosenöl),<sup>2</sup>  $C_6H_5 \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot OH$ , wirkt sowohl narkotisch wie lokalanästhetisch etwas schwächer als Benzylalkohol.

Weit stärker als  $\beta$ -Phenetylol und auch als Benzylalkohol wirkt dagegen  $\alpha$ -Phenetylol (Phenylmethylkarbinol)<sup>3</sup>,  $C_6H_5 \cdot CH(OH) \cdot CH_3$ . Es hat namhafte narkotische Eigenschaften und verhält sich in seiner Wirksamkeit wie ein aliphatisches Narkotikum. Bei letalen Gaben erfolgt der Tod durch Respirationslähmung. Auch in seinem Lokalanästhesievermögen übertrifft es bedeutend den Benzylalkohol. Es gehört sogar zu den stärksten Lokalanästheticis, die wir kennen. Leider steht seiner praktischen Verwendung seine geringe Haltbarkeit im Wege.

Die tödliche Gabe beträgt für die weiße Maus subkutan 1 g pro Kilo. Hunde werden von 0,2 g pro Kilo intravenös narkotisiert und gehen in der Narkose nach einigen Stunden ein. 0,1 g pro Kilo werden noch ertragen.

Die größere Wirksamkeit der  $\alpha$ -Verbindung im Vergleich zum  $\beta$ -Körper rührt wohl von der Gegenwart eines asymmetrischen Kohlenstoffatoms bei ersterer her. Ihre Toxizität ist etwa doppelt so stark als die der letzteren.

Schwächer als die beiden letztbesprochenen wirkt trotz seiner beiden Hydroxyle das Phenylglykol,  $C_6H_5 \cdot CH(OH) \cdot CH_2 \cdot OH$ , was wohl mit der Veränderung der Seitenkette in Zusammenhang steht.

Noch schwächer wirkt der Zimtalkohol,  $C_6H_5 \cdot CH = CH \cdot CH_2 \cdot OH$ . Dafür hat der Eintritt eines Hydroxyls in den Benzolring eine Erhöhung der Wirksamkeit zur Folge. Saligenin (siehe S. 194) wirkt bedeutend stärker sowohl allgemein narkotisch wie lokal anästhesierend.<sup>4</sup> Es kann als eines der besten Lokalanästhetica betrachtet werden.

1 g pro Kilo subkutan bewirkt vorübergehende Lähmung der hinteren Extremitäten beim Kaninchen. Wie die aliphatischen Narkotika bewirkt es Herabsetzung des Blutdruckes und Verlangsamung der Respi-

1) D. I. Macht, l. c. s. S. 813, Anm. 3.

2) A. M. Hjort and J. T. Egan, Journ. of Pharm. and exp. Therap. 14, 211 (1919).

3) A. M. Hjort und C. E. Kaufmann, The local anesthetic properties of phenylmethylcarbinol, Journ. of Pharm. and exp. Therap. 15, 129 (1920).

4) A. D. Hirschfelder, A. Lundholm und H. Norrgard, The local anaesthetic action of Saligenin and other phenyl carbinols, Journ. of Pharm. and exp. Therap. 15, 261 (1920).

ration. Die geringste letale Dosis variiert bei den verschiedenen Tieren zwischen 0,4 und 1 g pro Kilo intravenös. Der Tod erfolgt durch Atemlähmung.

Es ist von amerikanischen Ärzten als Lokalanästhetikum empfohlen worden.<sup>1</sup>

Durch den Verschuß des Phenolhydroxyls wird die Wirksamkeit herabgesetzt.

Methylsaligenin,  $C_6H_4 \begin{matrix} \text{O} \cdot CH_3 & (1) \\ \text{CH}_2 \cdot OH & (2) \end{matrix}$  und Äthylsaligenin,  $C_6H_4 \begin{matrix} \text{O} \cdot C_2H_5 \\ \text{CH}_2 \cdot OH \end{matrix}$ , wirken weit schwächer narkotisch und beinahe nicht anästhetisch, wogegen Homosaligenin,  $C_6H_4 \begin{matrix} OH \\ \text{CH}_2 \cdot CH_2 \cdot OH \end{matrix}$ , ebenso stark wirkt wie Saligenin.

Piperonylalkohol,  $C_6H_5 \begin{matrix} O \\ \diagup \quad \diagdown \\ O \end{matrix} \begin{matrix} CH_2 \\ CH_2 \cdot OH \end{matrix}$ , kommt dem Saligenin dynamisch ziemlich gleich.

#### Zu Seite 213

Benzylacetat und Benzylbenzoat wirken tonusherabsetzend und kontraktionshemmend auf die glatte Muskulatur.<sup>2</sup> Das ist erwiesen am Darm und an den Blutgefäßen. Beide sind giftig für gewisse Protozoen,<sup>3</sup> weniger für höhere Tiere. Ihre Giftigkeit kommt ungefähr der des Benzylalkohols gleich. Stomachal können sogar große Dosen symptomlos verabreicht werden. Vom Benzylbenzoat konnten sogar von einem 10 Kilo schweren Hund 70 g auf einmal ohne schwere Folgen ertragen werden. 2 ccm pro Kilo Hund wirken subkutan, intramuskulär und auch intraperitoneal nicht tödlich. Bei intravenöser Zufuhr ist die geringste tödliche Gabe für Hunde 1,5 ccm pro Kilo. Bei der Katze und dem Meerschweinchen ist sie bei subkutaner Zufuhr 1—1,5 ccm, während sie beim Kaninchen bei gleicher Applikation 2 ccm beträgt. Ratten sind weniger empfindlich, weiße Mäuse dagegen mehr. Die Giftigkeit des Benzylacetates ist etwas größer als die des Benzoates, was auf raschere Resorption zurückzuführen ist.

Benzylbenzoat ist zu therapeutischen (antispasmodischen) Zwecken empfohlen und mit Erfolg verwendet worden.<sup>2</sup> Dosis: 3—4 mal täglich 10—30 Tropfen einer 20prozentigen alkoholischen Lösung in Wasser.

1) A. D. Hirschfelder, A. Lundholm und N. Norrgard, l. c. s. S. 814, Anm. 4.

2) D. I. Macht, On the relation between the chemical structure of the opium alkaloids and their physiological action on smooth muscle etc. II. A pharmacological and therapeutic study of some benzyl esters, Journ. of Pharm. and exp. Therap. 11, 419 (1918).

3) D. I. Macht und H. Fisher, Journ. of Pharm. and exp. Therap. 10, 95 (1917).

Benzylacetat und Benzylbenzoat kommen im Tolubalsam, Perubalsam und Styrax vor, ferner im Jasminöl, in dem ätherischen Öl aus den Hyazinthen und in den Blüten der Yang-Yang.

#### Zu Seite 215

Aromatische Sulfamide vom Typus des Benzolsulfamids,  $C_6H_5 \cdot SO_2 \cdot NH_2$ , wirken narkotisch.<sup>1</sup> Sie verhalten sich also wie die Amide der aromatischen Karbonsäuren. Damit ist gesagt, daß die Carbonylgruppe durch eine Sulfogruppe ersetzt werden kann ohne grundsätzliche Veränderung des pharmakologischen Charakters.

Die narkotische Wirkung bleibt erhalten bei der Ringalkylierung.

o- und p-Toluolsulfamid,  $C_6H_4 \begin{smallmatrix} \text{CH}_3 \\ \diagup \\ \text{SO}_2 \cdot \text{NH}_2 \end{smallmatrix}$ ,

o-Xylolsulfamid,  $C_6H_3 \begin{smallmatrix} \text{CH}_3 \\ \diagup \\ \text{CH}_3 \\ \diagdown \\ \text{SO}_2 \cdot \text{NH}_2 \end{smallmatrix}$ ,

p-Äthylbenzolsulfamid,  $C_6H_4 \begin{smallmatrix} \text{C}_2\text{H}_5 \\ \diagup \\ \text{SO}_2 \text{NH}_2 \end{smallmatrix}$ ,

p-Cymolsulfamid,  $C_6H_3 \begin{smallmatrix} \text{CH}(\text{CH}_3)_2 \\ \diagup \\ \text{CH}_3 \\ \diagdown \\ \text{SO}_2 \cdot \text{NH}_2 \end{smallmatrix}$

wirken alle wie die nicht alkylierte Verbindung. 0,4 g o- und p-Toluolsulfamid pro Kilo stomachal beim Kaninchen, endolymphal beim Frosch beigebracht rufen nach 10 Minuten vollständige Lähmung hervor. 0,7 g pro Kilo sind tödlich.

Gleichfalls narkotisch wirkt  $\alpha$ - und  $\beta$ -Naphthalinsulfamid,  $C_{10}H_7 \cdot SO_2 \cdot NH_2$ . Durch N-Alkylierung wird die Wirkung nicht wesentlich verändert.

Benzolsulfomethylamid,  $C_6H_5 \cdot SO_2 \cdot NH \cdot CH_3$ ,

Benzolsulfodimethylamid,  $C_6H_5 \cdot SO_2 \cdot N(\text{CH}_3)_2$ ,

Benzolsulfodiäthylamid,  $C_6H_5 \cdot SO_2 \cdot N(\text{C}_2\text{H}_5)_2$ ,

o- und p-Toluolsulfodiäthylamid,  $\text{CH}_3 \cdot C_6H_4 \cdot SO_2 \cdot N(\text{C}_2\text{H}_5)_2$ ,

o- und p-Toluolsulfodiallylamid,  $\text{CH}_3 \cdot C_6H_4 \cdot SO_2 \cdot N(\text{C}_3\text{H}_5)_2$ ,

o-Xylolsulfodiäthylamid,  $(\text{CH}_3)_2 \cdot C_6H_3 \cdot SO_2 \cdot N(\text{C}_2\text{H}_5)_2$ ,

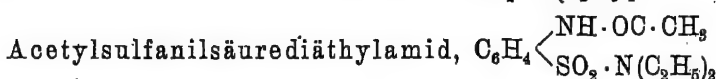
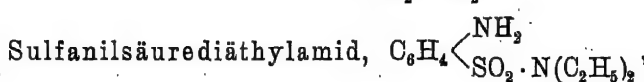
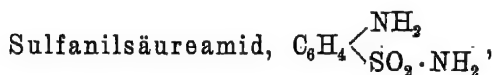
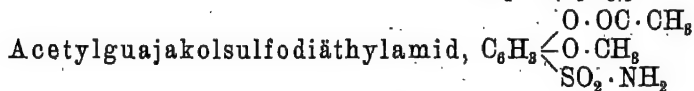
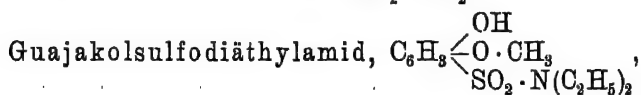
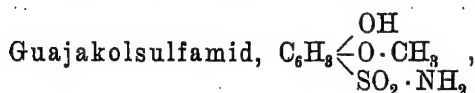
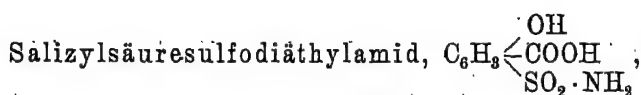
$\beta$ -Naphthalinsulfodiäthylamid,  $C_{10}H_7 \cdot SO_2 \cdot N(\text{C}_2\text{H}_5)_2$

wirken alle narkotisch.

Dagegen wird die Wirkung aufgehoben durch Einführung einer Hydroxyl-, Karboxyl- oder Aminogruppe in den Kern.

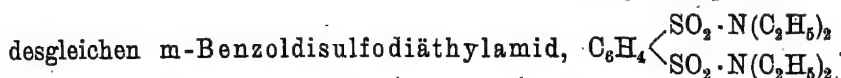
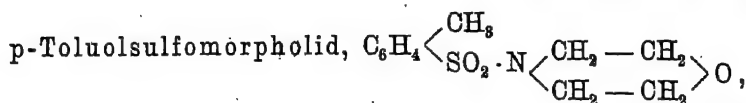
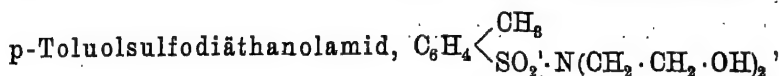
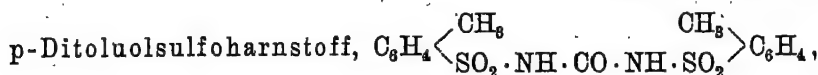
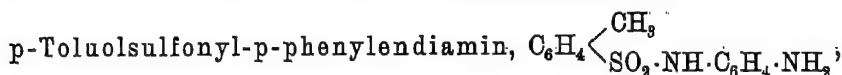
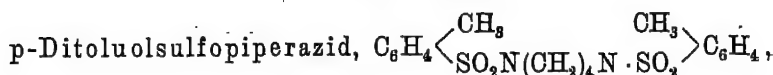
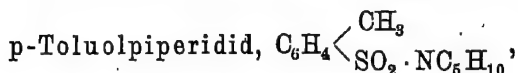
1) H. Mezger, l. c. s. S. 813, Anm. 1.





sind alle ohne narkotische Wirkung, haben aber immerhin sedative Eigenschaften. Wir gehen wohl nicht fehl, wenn wir diese Abweichung auf die Gegenwart einer Phenol- resp. Anilingrouppe zurückführen, die ja als motorische Gifte einem narkotischen Effekt entgegenwirken. Außerdem sind wohl auch veränderte Löslichkeitsverhältnisse mit im Spiel.

Frei von narkotischer Wirkung sind ferner



Alle diese Verbindungen sind schwer löslich teils in Wasser, teils in Lipoidsolventien.

## Zu Seite 216

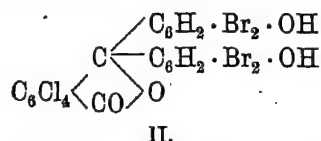
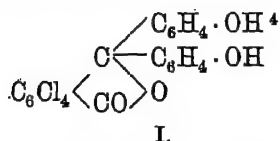
Allylsaccharin,  $C_6H_4 \begin{smallmatrix} \diagup CO \\ \diagdown SO_2 \end{smallmatrix} N \cdot CH_2 \cdot CH = CH_2$ , hat narkotische Wirkung.<sup>1</sup> Es verhält sich somit wie ein aromatisches Amid bzw. Sulfamid. Beim Kaninchen genügen 0,2 g pro Kilo, um Narkose zu erzeugen. 0,75 g führen zum Tode.

## Zu Seite 222

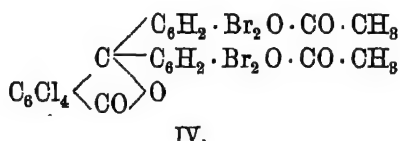
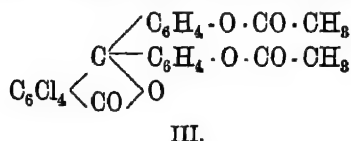
Phenolphthalein, resp. seine Alkalisalze wirken auch bei subkutaner und intravenöser Zufuhr abführend, was wohl so zu erklären ist, daß es von der Darmwand ausgeschieden wird. Es hat lokal irritierende Eigenschaften.

Als Sodophthalyl ist ein solches Salz zur Subkutananwendung in den Handel gekommen.<sup>2</sup>

Wie Phenolphthalein wirken seine Halogenderivate, Phenoltetrachlorphthalein (I) und Tetrabromphenoltetrachlorphthalein (II)<sup>3</sup>



Auch sie wirken bei subkutaner oder intravenöser Zufuhr abführend. Durch Acetylierung werden sie dynamisch geschwächt. Phenoltetrachlorphthaleindiäacetat (III) und Tetrabromphenoltetrachlorphthaleindiäacetat (IV) sind schwächere Laxantien als die entsprechenden halogenfreien Verbindungen.



Dieses Verhalten liegt vielleicht an ihrer geringen Wasserlöslichkeit.

Durch Ersatz der Carbonyl- durch eine Sulfogruppe wird die Wirkung beträchtlich herabgesetzt.

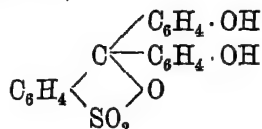
1) H. Mezger, l. c. S. 813, Anm. 1.

2) M. C. Fleig, Etude physiologique et thérapeutique de deux purgatifs synthétiques, la phénolphthaleïne et le „sodophthalyl“ („disodoquinone phénolphthaleïque“ soluble), Arch. intern. de Pharmacodyn. et de Thérap. 18, 327 (1908). — L. G. Rowntree, Note concerning the laxative properties of the tribasic salts of phenolphthalic acid, Journ. of Pharm. and exp. Therap. 2, 469 (1910).

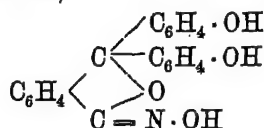
3) J. J. Abel und L. G. Rowntree, On the pharmacological action of some phthaleins and their derivatives with special reference to their behaviour as purgatives, Journ. of Pharm. and exp. Therap. 1, 231 (1909).

4) Wir gebrauchen hier im Gegensatz zum Text die Phenolformel, die sich einer verbreiteteren Verwendung erfreut.

## Phenolsulfophthalein,



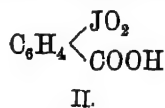
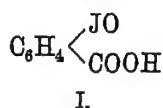
hat nur eine sehr schwache laxative Wirkung. Es hat Krampfwirkung beim Frosch,<sup>1</sup> insbesondere nach Entfernung des vorderen Teils des Großhirns.

Phenolphthaleinoxim,<sup>2</sup>

hat keine lokal reizende und abführende, dafür antipyretische Wirkung was damit zusammenhängt, daß es bei seinem Zerfall im Organismus zur Bildung von p-Aminophenol führt.

Zu Seite 229

## Jodosobenzoessäure (I) und Oxyjodbenzoessäure (II),



(als Natriumsalze gereicht) wirken deprimierend auf das Atmungszentrum.<sup>3</sup> Es handelt sich wohl um eine Sauerstoffwirkung, da das Atemzentrum sehr empfindlich auf Veränderungen in den Oxydationsprozessen ist und übrigens Wasserstoffsuperoxyd die gleiche Wirkung hat. Die Depression scheint mit der Apnoe zusammenzuhängen, die ihrerseits eine Folge der starken Lungenventilation ist. Jodbenzoessäure ist gänzlich wirkungslos nach dieser Richtung.

Jodosobenzoessäure und Oxyjodbenzoessäure haben beide antiseptisches Vermögen,<sup>4</sup> was wiederum auf ihre oxydierenden Eigenschaften zu beziehen ist.

1) D. I. Macht, On the convulsant action of some sulfonated dyes, Journ. of Pharm. and exp. Therap. 3, 531 (1912).

2) M. Dresbach, The physiological action of phenolphthaleinoxim, Journ. of Pharm. and exp. Therap. 3, 161 (1912).

3) A. S. Loevenhart und W. E. Grove, On the pharmacological action of iod-, iodoso- and oxyiodosobenzoic acids, Journ. of Pharm. and exp. Therap. 1, 289 (1910).

4) A. S. Loevenhart und W. E. Grove, Studies on the pharmacological action of oxydising substances, Journ. of Pharm. and exp. Therap. 3, 101 (1912). — A. Arkin, On the antiseptic and bactericidal action of the sodium salts of iodbenzoic, iodosobenzoic and iodoxybenzoic acids, ebenda 3, 145 (1912).

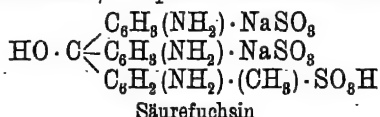
## Zu Seite 232

Bei Nitrobenzolvergiftung am Meerschweinchen haben Mancini und Guidi nie Methämoglobinbildung im Blut nachweisen können, wohl aber in einem tödlich verlaufenen Fall beim Menschen.<sup>1</sup>

## Zu Seite 235

Naphtholgelb, das Kalisalz der Dinitronaphtholschwefelsäure,  $C_{10}H_7 \begin{matrix} (NO_2)_2 \\ \swarrow \text{SO}_3K \\ \searrow OK \end{matrix}$ , bewirkt beim Frosch schon in relativ kleinen Dosen

Krämpfe und Tetanus. Diese Wirkung ist stärker und tritt rascher ein, wenn das vordere Drittel des Hirns entfernt ist.<sup>2</sup> Die gleiche Erscheinung ist für Phenolsulfophthalein, Tropäolin 00 und Säurefuchsin festgestellt.



Alle diese Stoffe sind Sulfofarbstoffe. Auch noch andere der gleichen Kategorie haben die gleiche Wirkung, so Basel I und Basel III, während Basel VIII, das kein Sulfofarbstoff ist, sie nicht hat. Alle drei sind Vitalfarbstoffe und werden vom Hirn und dem Rückenmark aufgenommen. Alle sind wasserlöslich. Interessant ist, daß andere Farbstoffe, die gleichfalls vom Hirn aufgenommen werden, die aber keine Sulfokörper sind, die Wirkung bei gleichen Gaben nicht haben, so Methylviolet, Karmin und Methylenblau. Letzteres enthält wohl Schwefel, aber nicht in Form einer Sulfogruppe. Es wird sich bei weiterer Ausdehnung der Untersuchungen zeigen, ob die Regel verallgemeinert werden darf.

## Zu Seite 247

Zineol, ein Hauptbestandteil des Wurmseedöls (Oleum Cinae), bewirkt bei Fröschen nach Einverleibung von 0,5 g pro Kilo in den dorsalen Lymphsack vorübergehende zentrale Lähmung (Narkose). 1 ccm pro Kilo Gewicht subkutan macht bei Meerschweinchen Lähmungserscheinungen und Tod. Es wirkt hämolysierend und veranlaßt Methämoglobinbildung im Blut. Vermifuge Eigenschaften hat es nicht.<sup>3</sup>

## Zu Seite 251

Der Kampfer wirkt lähmend auf die glatte Muskulatur des Magens, des Darms, der Gallenblase, der Harnblase, der Bronchien und der Arterien, vor allem auf deren Automatie, aber auch auf den Tonus und zwar

1) M. A. Mancini und G. Guidi, Studio sperimentale sull' avvelenamento da nitrobenzolo, Arch. internat. de Pharmacodyn. et de Thérap. 26, 247 (1922).

2) D. I. Macht, On the convulsant action of some sulfonated dyes, Journ. of Pharm. and exp. Therap. 3, 531 (1912).

3) H. Brüning, Zur Kenntnis des Cineols mit besonderer Berücksichtigung seiner Eigenschaft als Antiascaridiaum bei Kindern, Zeitschr. f. exp. Path. u. Therap. 11, 155 (1912).

sowohl auf den spontanen als auch auf den durch Pharmacis gesteigerten. Am empfindlichsten ist der Ringmuskeltonus des Darms. Der Angriffspunkt dieser Wirkung scheint die glatte Muskulatur selbst zu sein. Anders verhält sich der Uterus (vom Meerschweinchen und der Maus) und die Muskulatur der Anneliden, die primär mit Steigerung der Automatie und starker Tonusvermehrung reagieren.<sup>1</sup>

Auf den Herzvagus des Frosches wirkt Kampfer lähmend, doch ist eine gleichzeitige Steigerung der Sympathikuserregbarkeit nicht ausgeschlossen.

Der l-Kampfer zeigt eine etwas stärkere Wirkung als der d-Kampfer, der r-Kampfer steht zwischen beiden.<sup>2</sup>

Wie Kampfer wirken seine näheren Derivate, Monobromkampfer, Oxykampfer, Benzylkampfer, Bromnitrokampfer, Kampferchinon, Methyldikampforylkarbinol, Oxymethylenkampfer.<sup>3</sup>

Zu Seite 279 und 282

Mono-, Di- und Tri-n-butylamin reizen die Haut des Menschen nicht und die Schleimhäute nur schwach. Subkutan bewirken sie gesteigerte Reflexerregbarkeit und zunächst vermehrte Herz- und Atemtätigkeit, die von zentraler Lähmung und Verlangsamung der Herz- und Atemtätigkeit gefolgt wird. Auf intravenöse Zufuhr hin wird der Blutdruck herabgesetzt und die Pulsfrequenz vermindert. Mono- und Dibutylamin sind flüchtig, ihre Gase sind toxisch. Tributylamin ist relativ nur wenig flüchtig. Die drei Amine erhöhen den Tonus der nicht vorbehandelten glatten Muskulatur des isolierten Dünndarms, des Uterus, der Harnblase, des Ureters, des Magens und der Aorta unter entsprechender Verminderung und Aufhebung der Amplituden und einer veränderlichen Zunahme der Frequenz der Kontraktionen. Bei höherer Konzentration (1:300) und wiederholter Einwirkung erfolgt Abnahme und schließlich Aufhebung der Peristaltik und vollständige Lähmung. Die Wirkung ist stärker für Tributylamin als für Di- und Monobutylamin. Der gleiche Effekt hat sich am Darm nach vorgängiger Paralyse der sympathischen Ganglien durch Nikotin und der parasympathischen Endigungen durch Atropin gezeigt, während das Muskelgift Chelidonium die Zunahme des Tonus prompt aufhebt. Daraus schließt man neuerdings auf eine direkte Einwirkung auf den Muskel selbst. Auf die peripheren Gefäße wirken die drei Amine kontrahierend. Die Pupille wird durch das bisher einzig untersuchte Dibutylamin schwach, aber anhaltend dilatiert.<sup>3</sup>

1) W. Stroß, Beiträge zur Pharmakologie des Kampfers, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 95, 304 (1922).

2) M. Dohrn, Über die pharmakologische Wirkung der drei Stereoisomeren des Kampfers und einiger Kampferderivate auf die glatte Muskulatur, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 97 38 (1923).

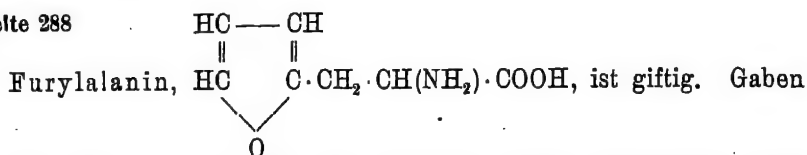
3) P. J. Hanzlik, Toxicity and actions of the normal butylamins, Journ. of Pharm. and exp. Therap. 20, 435 (1923).

Die minimale tödliche Dosis für n-Monobutylamin beträgt bei der weißen Ratte 0,5 ccm auf das kg Tier, für n-Dibutylamin 0,47 ccm, für n-Tributylamin 0,45 ccm subkutan. Kaninchen sind etwas weniger empfindlich. Die Toxizität nimmt somit mit der Substituierung zu.

#### Zu Seite 280 und 418

Nach einer neueren Auffassung ist Vinylamin identisch mit Äthylenimin. Es verursacht bei intravenöser oder intraperitonealer Applikation außer den S. 280 niedergelegten pathologischen Erscheinungen disseminierte Läsionen im verlängerten Mark und Rückenmark.<sup>1</sup>

#### Zu Seite 288



von etwa 0,3—0,7 g pro Kilo töten Kaninchen binnen 36 Stunden. Bei der Sektion findet man starke Leberverfettung.<sup>2</sup>

#### Zu Seite 294

Nach neueren Untersuchungen<sup>3</sup> lassen sich gegen die Auffassung, nach welcher es sich bei der experimentellen Guanidinvergiftung (an der Katze) um eine mit der menschlichen Tetanie zu identifizierenden oder auch nur zu vergleichenden Krankheitsform handle, schwere Bedenken erheben.

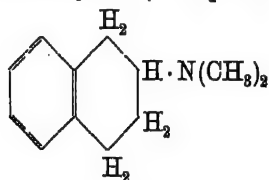
#### Zu Seite 335

Aminokampfer, resp. das aus ihm leicht hervorgehende Dihydrokampfenpyrazin und das durch Reduktion daraus entstehende Dikampfenpiperazin wirken auf die glatte Muskulatur wie Kampfer, aber weit stärker.

Ebenso wirkt Kampferharnstoff, während Dikampforylkarbamid Lähmung hervorruft.<sup>4</sup>

#### Zu Seite 386

N-Dimethyl-ac-tetrahydro- $\beta$ -naphthylamin,



1) R. Luzzatto u. A. Levi, Lesioni disseminate del sistema nervoso nell'avvelenamento per una base grassa non satura, Arch. internat. de Pharmacodyn. et de Thérap. 26, 341 (1922).

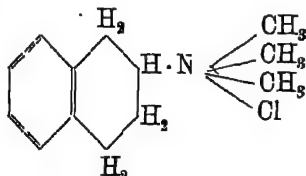
2) L. Flatow und H. Fischer, siehe bei L. Flatow, Über den Abbau von Aminosäuren im Organismus, Zeitschr. f. physiol. Chem. 64, 387 (1910).

3) A. Fuchs, Analyse der Guanidinvergiftung am Säugetier, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 97, 79 (1923).

4) M. Dohrn, l. c. S. 821, Anm. 2.

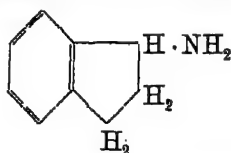
verursacht, wie die nicht und die einfach methylierte Base, jedoch stärker, Mydriasis. Auf die Körpertemperatur wirkt es im Gegensatz zur nicht substituierten Base nur unbedeutend steigernd und den Blutdruck setzt es herab.<sup>1</sup>

Die quaternäre Base, das  $\alpha$ -Tetrahydro- $\beta$ -naphthyltrimethyl ammoniumchlorid,<sup>1</sup>



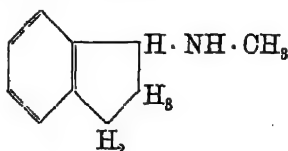
ist sehr giftig. 0,006 g pro Kilo Kaninchen intravenös beigebracht bewirken binnen einer Minute Atemstillstand, Streckkrampf und Tod. Durch Sauerstoffeinblasung gelingt es, das Tier wieder zu beleben. 0,005 g pro Kilo werden ertragen und bewirken Pupillendilatation, dagegen keine Temperaturerhöhung, im übrigen leichte Parese. Auf den Blutdruck hat es eine starke, rasch einsetzende, kurzdauernde steigernde Wirkung. Für den Frosch wirken 0,002 = 0,003 g pro 100 g Gewicht letal. Dabei stellt sich, wie das für eine quaternäre Base zu erwarten ist, eine allgemeine Lähmung ein, die bis zum Tode anhält. Bei 1,5 mg hält die Lähmung 16 Stunden an.

Das strukturell homologe  $\alpha$ -Hydrindamin,



bewirkt gleichfalls, wenn auch etwas langsamer, Mydriasis und allgemeine Lähmung, auch schädigt es das Herz. Die Wirkung auf die Temperatur ist gering, ebenso die auf den Blutdruck. Es besteht hier ein prinzipieller Unterschied im Bau des Moleküls, insofern, als die Aminogruppe dem Benzolkern um ein Kohlenstoffatom nähergerückt ist. Es handelt sich um eine eingliedrige Kohlenstoffkette, während beim Tetrahydro- $\beta$ -naphthylamin eine zweigliedrige besteht.

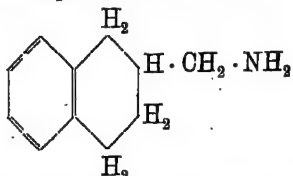
Das Monomethyl- $\alpha$ -hydrindamin;



1) M. Cloetta und E. Waser, Über die Beziehungen zwischen Konstitution und Wirkung beim alizyklischen Tetrahydro- $\beta$ -naphthylamin und seinen Derivaten, Arch. f. exp. Path. u. Therap. 98, 198 (1923). — R. Stern, Virchows Arch. 117, 418 (1889).

Verhält sich wie die nicht alkylierte Base. Wird die Methylbase nach der methylenfreien injiziert, so stellt sich Blutdrucksenkung ein, wie das auch bei den ac-Tetrahydro- $\beta$ -naphthylaminbasen der Fall ist.

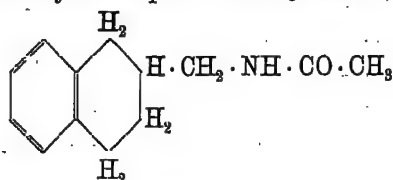
ac-Tetrahydro- $\beta$ -naphthobenzylamin,



verhält sich wie die Naphthylverbindung, steht aber in quantitativer Hinsicht bedeutend hinter ihm zurück. Es hat beim Frosch starke schädigende Wirkung auf Atmung und Herz. Beim Warmblüter bewirkt es schwachen Temperaturabfall, deutliche Mydriasis und Steigerung des Blutdruckes.

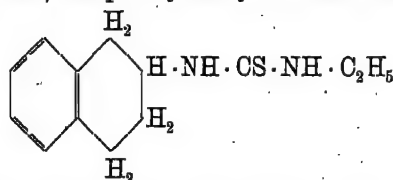
Ähnlich verhält sich das ac-Tetrahydro- $\beta$ -naphthobenzylmonomethylamin.

N-Acetyltetrahydronaphthobenzylamin,



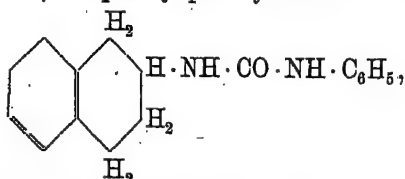
verhält sich gleich. Beim Kaninchen bewirkt es schwache Temperatursenkung und Blutdruckdepression, wie das auch für das N-Acetyltetrahydro- $\beta$ -naphthylamin der Fall ist.

ac-Tetrahydro- $\beta$ -naphthyläthylthioharnstoff,

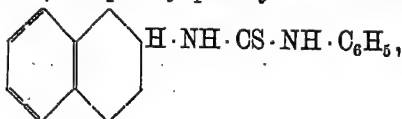


beeinflusst weder die Temperatur noch die Pupillenweite.

ac-Tetrahydro- $\beta$ -naphthylphenylharnstoff,

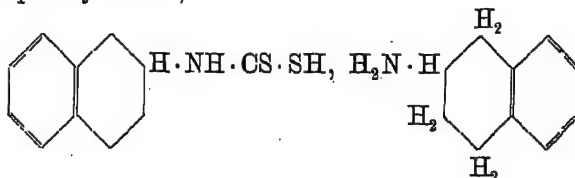


ac-Tetrahydro- $\beta$ -naphthylphenylthioharnstoff,

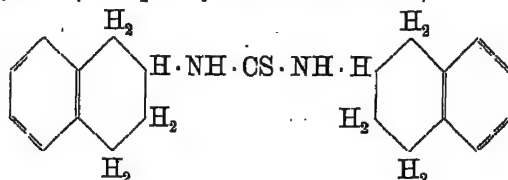




ac-tetrahydro- $\beta$ -naphthylsulfokarbaminsaures ac-Tetrahydro- $\beta$ -naphthylamin,

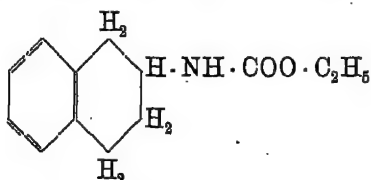


und Ditetrahydro- $\beta$ -naphthylthioharnstoff,



sind alle so schwer löslich, daß sie keine deutliche Wirkung erkennen lassen.

N-ac-Tetrahydro- $\beta$ -naphthylkarbaminsäureäthylester,



bewirkt beim Frosch Lähmung, Verschlechterung der Atem- und Herz-tätigkeit und Pupillenverengung, beim Kaninchen Temperaturabfall und Blutdrucksenkung.

Zu Seite 406.

Acetylcholin bewirkt Kontraktur am isolierten Skelettmuskel des Frosches. Diese kommt zustande schon beim Eintauchen in eine Lösung von 1 : 1000000. Die Wirkung bleibt erhalten auch nach völliger Degeneration des zugehörigen Nerven, dagegen fehlt sie beim narkotisierten Muskel. Die gleiche Wirkung hat Nikotin. Es handelt sich um die Erregung einer ganz bestimmten Stelle in der Gegend des Nerven-eintrittes. Atropin, Novokain und Kurare heben sie auf.<sup>1</sup>

Zu Seite 410.

Anhydromuskarin wirkt entgegen früherer Angaben auf die Tätigkeit des Froschherzens wie das natürliche Muskarin.<sup>1</sup>

1) O. Rießer und S. M. Neuschloß, Physiologische und kolloidchemische Untersuchungen über den Mechanismus der durch Gifte bewirkten Kontraktur quergestreifter Muskeln, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 91, 342 (1921) und 92, 254 (1922). — E. Simonson, Zur Kenntnis der Wirkung des Acetylcholins auf den Froschmuskel, ebenda 96, 284 (1923).

Homomuskarin,  $N(CH_3)_3 \begin{smallmatrix} CH_2 \cdot CH_2 \cdot CHO \\ \diagdown \\ Cl \end{smallmatrix}$ , wirkt schwächer auf das Froschherz als Muskarin.

Der Ersatz der Methyl- durch Äthylgruppen erhöht die Toxizität beträchtlich. Triäthylhomomuskarin,  $N(C_2H_5)_3 \begin{smallmatrix} CH_2 \cdot CH_2 \cdot CHO \\ \diagdown \\ Cl \end{smallmatrix}$ , ist viel giftiger als Muskarin.

Acetonmuskarin,  $N(CH_3)_3 \begin{smallmatrix} CH_2 \cdot CO \cdot CH_3 \\ \diagdown \\ Cl \end{smallmatrix}$ , und Acetalmuskarin,  $N(CH_3)_3 \begin{smallmatrix} CH_2 \cdot CH \begin{smallmatrix} O \cdot C_2H_5 \\ \diagdown \\ O \cdot C_2H_5 \end{smallmatrix} \\ \diagdown \\ Cl \end{smallmatrix}$ , sind wirkungslos auf das Froschherz<sup>1</sup>

#### Zu Seite 420

Indol bewirkt beim Kaninchen Herabsetzung der Herz- und Atemtätigkeit und klonische Krämpfe<sup>2</sup>, im weiteren schädigt es die Nieren. Beim Menschen verursacht es Müdigkeit und Insomnie.

Wie Indol verhält sich Skatol.<sup>3</sup> 1,5—2 g Indol und Skatol pro Kilo subkutan bewirken beim Kaninchen Tod innerhalb 48 Stunden. 0,04 g Skatol pro 100 Frosch machen in wenigen Minuten zentrale Lähmung, Verlangsamung der Atemtätigkeit und Tod nach wenigen Tagen. 0,7 g pro 100 g töten einen Frosch in 30 Minuten. Beim Warmblüter (Hund) macht Skatol vorübergehende namhafte Blutdrucksenkung.<sup>4</sup>

#### Zu Seite 433

Nikotin hat einen ausgesprochenen Einfluß auf das Herz. Je nach der Höhe der angewandten Gaben vermag es die Intensität der Herzkontraktionen zu verstärken oder abzuschwächen, die Schlagfolge zu beschleunigen oder zu verlangsamen, die Tätigkeit der verschiedenen Höhlen zu dissoziieren, die Reihenfolge ihrer Kontraktionen zu verändern und das Herz kürzere oder längere Zeit zum Stillstand zu bringen.<sup>5</sup>

Es ruft am isolierten Skelettmuskel des Frosches Kontraktur hervor. Sie kommt durch Erregung eines in der Gegend des Nerven-

1) V. Brabant, Etude chimique et physiologique de la muscarine et de quelques-uns de ses dérivés, Arch. internat. de Pharmacodyn. et de Thérap. 25, 295 (1921).

2) Herter, New-York Med. Journ. 68, 89 (1898). — Rovighi, Semaine médicale, (1895) 466.

3) Rovighi, s. Anm. 2.

4) W. Salant und M. Kleitman, The toxicity of skatol, Journ. of Pharm. and exp. Therap. 19, 307 (1922).

5) D. T. Barry, La signification des changements du rythme cardiaque produits par la perfusion avec la nicotine, Arch. internat. de Pharmacodyn. et de Thérap. 25, 391 (1921).

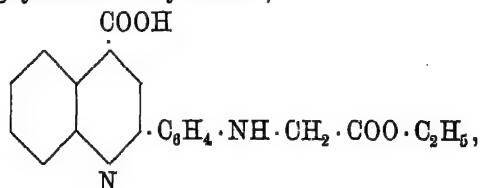
eintritts (Neuralregion) befindlichen nervösen Elementes zustande, das trophisch dem Muskel angehört. Sie wird durch Atropin, Novokain und Kurare aufgehoben. Es handelt sich jedoch hierbei weder bei der Erregung noch der Aufhebung derselben um eine spezifische Wirkung. Die Erregung wird auch noch von vielen anderen Substanzen ausgelöst.<sup>1</sup>

Zu Seite 470

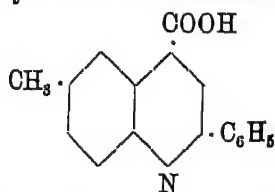
Das Strontiumsalz des Atophans ist als Iriphan in den Handel gekommen.

Atophan hat einen widerwärtigen Geschmack und eine Reizwirkung auf den Magendarmkanal, die einer längeren Anwendung hindernd im Wege stehen. Es sind darum eine Reihe von Derivaten hergestellt worden, die diese Nachteile nicht haben, aber doch die therapeutisch wertvollen Eigenschaften des Atophans besitzen. Zu nennen sind:

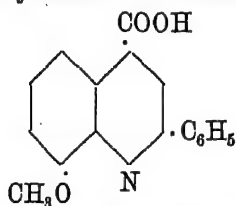
Atophanglykokolläthylester,



Phenylcinchoninsäurehexamethylentetramin,  
2-Phenyl-6-methylchinolin-4-karbonsäure (Paratophan),



2-Phenyl-8-methoxychinolin-4-karbonsäure (Isatophan)<sup>2</sup>



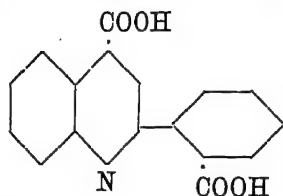
Alle diese Präparate steigern, wie Atophan, die Harnsäureausscheidung.

1) O. Rießer und S. M. Neuschloß, l. c. s. S. 825, Anm. 1.

2) W. Weintraud, Weitere klinische Erfahrungen mit Atophan nebst Bemerkungen über Gicht und Harnsäure-Diathese, Therap. Monatsh. (1912) Jan. — A. Bendix, Zur Behandlung des Gelenkrheumatismus mit Atophan, Therap. d. Gegenw. (1912) Juli. — G. Zuelzer, Über die Diagnose der Gicht durch Atophan, Berl. klin. Wochenschr. (1911) Nr. 47.

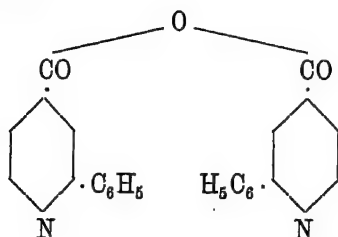
Von den im Phenylrest substituierten Verbindungen haben nur die Orthosubstitutionsprodukte Atophanwirkung. Sie haben keinen bitteren Geschmack und reizen die Magenschleimhaut nicht.

2-Phenylchinolin-4-2-dikarbonsäure

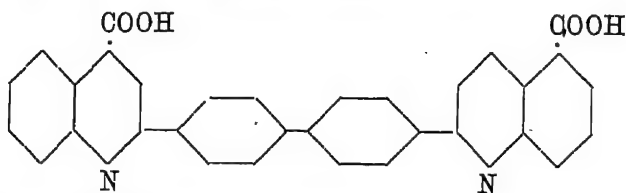


ist als Lytophan patentiert.

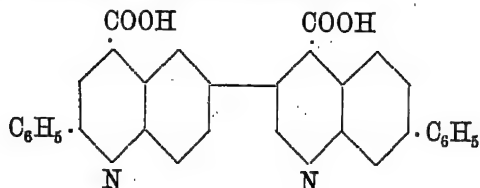
Als weitere Produkte sind die Diatophane zu nennen. Es sind entweder Säureanhydride:



oder sie sind am Phenylkern zusammengeschweißt:



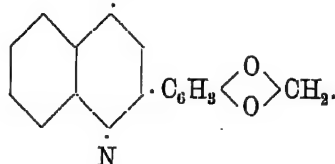
oder die beiden Chinolinkerne sind gekuppelt:



Die durch den Ersatz des Phenyls durch Naphthyl erhaltenen Naphthylcinchoninsäuren haben den gleichen Effekt wie Atophan. Sie sind jedoch nicht in die Therapie eingeführt worden. Ebenso sind eine Verbindung von Phenylcinchoninsäure mit Antipyrin und verschiedene Tanninderivate ihm ebenbürtig. Letztere entbehren des bitteren Geschmacks und der Reizwirkung auf die Magendarmschleimhaut.

Die Aminophenylchinolinkarbonsäuren (mit der Aminogruppe im Chinolin- oder Phenylkern) sind ohne Wirkung auf die Harnsäureausscheidung.

Das gleiche gilt für 2-Piperonylchinolin-4-karbonsäure,  
COOH



Zu Seite 481

Methylenblau hat beim Hund auf intravenöse Zufuhr rapide und starke hyperthermische Wirkung. Die Körpertemperatur kann innerhalb kurzer Zeit um drei Grade steigen.<sup>1</sup> Diese Erscheinung muß wohl so interpretiert werden, daß es sich um funktionelle Störungen handelt, die durch das elektive Fixieren des Farbstoffes an gewisse Teile des Nervensystems bedingt sind.

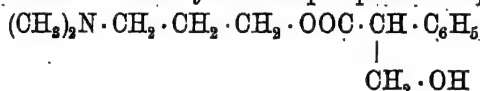
Zu Seite 498

Die quaternären Ammoniumbasen der Tropeine (Tropeiniumbasen) lähmen die motorischen Nervenendigungen ungefähr acht- bis zehnmal stärker als die Stammkörper, hingegen ist ihre Reizwirkung auf das Zentralnervensystem (beim Frosch) ungefähr dreißig- bis fünfzigmal geringer.<sup>2</sup> Ihre herzvaguslähmende Wirkung ist (beim Frosch) ungefähr achtmal größer als die der Stammkörper. Die lähmende Wirkung auf den Darm (Vagusendigungen) ist gleichfalls größer als die der Stammverbindungen, dagegen die auf den Auerbachschen Plexus geringer. Auch die mydriatische Wirkung des Homatropiniumnitrats ist größer als die des Homatropins. Hingegen scheint zwischen den Atropiniumbasen und dem Atropin in dieser Hinsicht kein Unterschied zu bestehen. Auf die Sekretionen wirken sowohl die Atropinium- wie die Homatropiniumsalze stärker hemmend als die Ursprungsbasen.

Eumydrin und Novatropin sind weniger toxisch und, wie aus dem Gesagten hervorgeht, therapeutisch wirksamer als Atropin.

Zu Seite 503

Die Veresterung der Tropasäure durch ein nicht zyklisches Alkamin, das Dimethylaminopropanol, führt gleichfalls zu einem atropinartig wirkenden Produkt. Dimethylaminopropanoltropasäureester,



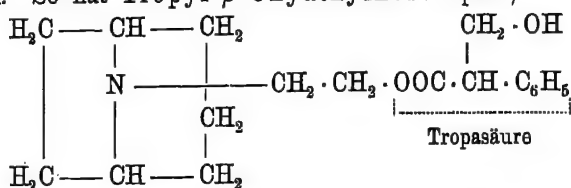
1) C. Heymans und E. Maigre, Action hyperthermisante du bleu de méthylène, Arch. internat. de Pharmacodyn. et de Thérap. **26**, 129 (1922). — J. F. Heymans et C. Heymans, Hyperthermie et augmentation du volume respiratoire et de l'élimination de l'anhydride carbonique par le bleu de méthylène, ebenda **26**, 443 (1922).

2) B. v. Issekutz, Über die Wirkung der Tropeine und ihrer quaternären Ammoniumbasen, Zeitschr. f. exp. Path. u. Therap. **19**, 99 (1917).

hat deutliche vaguslähmende Wirkung, wie sich aus der Prüfung am Herzen, der Pupille und dem isolierten Darm ergibt.<sup>1</sup> Damit ist gesagt, daß das Alkamin für das Zustandekommen der Atropinwirkung nicht zyklischer Natur zu sein braucht.

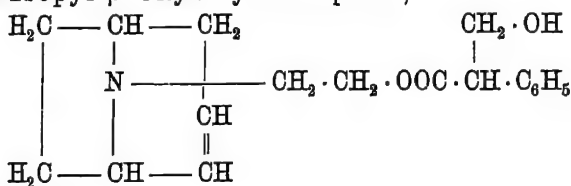
Zu Seite 504

Von besonderem Interesse ist, daß man durch Verlagerung des veresterungsfähigen Hydroxyls vom 3-Kohlenstoffatom des Heptanringes an eine Seitenkette des Brückenstickstoffs und Veresterung mit Tropasäure Produkte erhält, die dem Atropin physiologisch gleichwertig sind. Es kommt dann nur auf die Länge der Seitenkette an, wie wirksam die Körper sind. So hat Tropyl- $\beta$ -Oxyäthylnotropan;



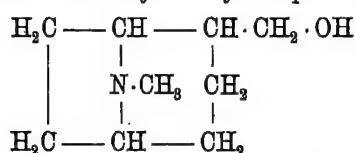
starke mydriatische Wirkung. Das Oxypropyl- und Oxyamylderivat wirken nur sehr schwach.<sup>2</sup>

Ebenso hat der Propylester des Oxyäthylderivates des ungesättigten Ringes, das Tropyl- $\beta$ -Oxyäthylnotropidin,



mydriatische Wirkung.

Die Acidylderivate des 2-Oxymethyltropans, die Homotropine,



wirken nach ihrer Veresterung wie die Tropeine, insbesondere ist die Verbindung mit der Tropasäure (Tropyl-2-Oxymethyltropan, Tropylhomotropin) ein Mydriatikum von der Stärke des Atropins. Das Produkt ist als Mydriasin bezeichnet worden.<sup>3</sup> Auch auf den Vagus ist

1) W. Wichura, Pharmakologische Eigenschaften des Ekkains und einiger Homotropine, Zeitschr. f. exp. Path. u. Therap. 20, 1 (1919).

2) J. Pohl, siehe bei J. v. Braun und K. Râth, Untersuchungen in der Tropin- und Cocain-Reihe, II. Mitteil., Ber. d. deut. chem. Ges. 53, 603 (1920).

3) J. Pohl, siehe bei J. v. Braun, E. Müller und K. Râth, Umwandlung des Cocains in neue physiologisch wirksame Substanzen, Ber. d. deut. chem. Ges. 51, 235 (1918).

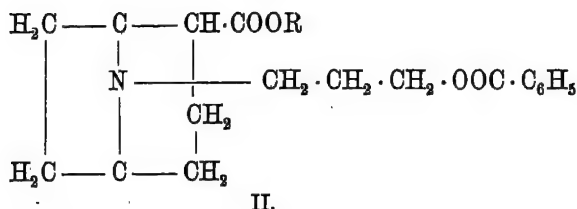
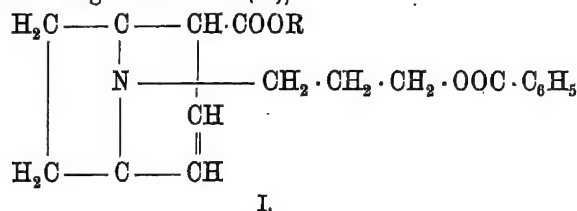
es wirksam, dagegen wirkt es im Gegensatz zum Atropin auf den isolierten Kaninchendünndarm nicht lähmend, sondern stark erregend.<sup>1</sup>

Das mandelsaure Homotropin hat eine, wenn auch schwache atropin-ähnliche Wirkung auf den Vagus. Auf das Auge ist es dagegen ohne Wirkung,<sup>1</sup> während doch das entsprechende Tropinderivat, das Homatropin, in dieser Richtung stark wirksam ist. Es dürfte sich verlohnen, diesen Widerspruch aufzuklären. Sollten da nicht veränderte Resorptionsbedingungen ausschlaggebend sein?

Zu Seite 508

Durch Verlagerung der Hydroxylgruppe vom 3-Kohlenstoffatom des Heptanringes an eine Seitenkette des Brückenstickstoffs wird die Wirksamkeit nicht verändert. Ein solches „heterotopes“ Ekgonin besitzt nach der Benzoylierung anästhesierende Eigenschaften. Das gleiche gilt für den ungesättigten Ring. So sind verschiedene Derivate des Ekgonidins (Tropen-2-karbonsäureester, siehe S. 507) und des Tropans dargestellt worden. Von diesen erweisen sich die Oxypropylderivate als besonders gut wirksam, während die entsprechenden Oxyäthyl- und Oxyamylverbindungen schwächer wirken. Durch Verlängerung oder Verkürzung der Kette wird also die Wirksamkeit geschwächt.

Benzoyl-N-oxypropylnorekgoninester (I) und Benzoyl-N-oxypropylnorekgoninester (II),



sind dem Kokain an Anästhesierungskraft überlegen.<sup>2</sup> Ersteres ist als Ekkain, letzteres als Hydroekkein bezeichnet worden.

Die Toxizität des Ekkains ist sehr gering. Die tödliche Dosis für Kaninchen und Meerschweinchen beträgt 0,5 g, für Hunde 0,1 g pro Kilo Gewicht. Es ist also fünf- bis sechsmal weniger giftig als Kokain. Gleich diesem erregt es das Atemzentrum und schädigt das Herz, dessen

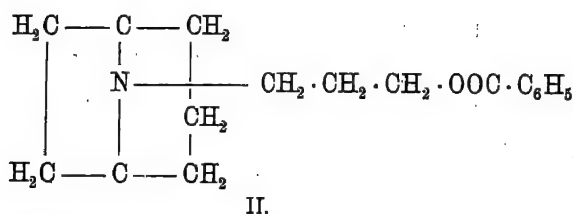
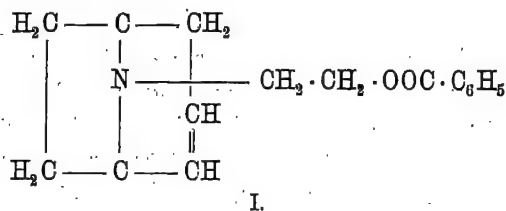
1) W. Wichura, l. c. s. S. 830, Anm. 1.

2) J. Pohl, l. c. s. S. 830, Anm. 2. — W. Wichura, l. c. s. S. 830, Anm. 1.

Kontraktionen kleiner werden, wodurch der Blutdruck sinkt. An den peripheren Gefäßen des Frosches bringt es bei lokaler Applikation eine leichte Dilatation hervor, welche durch Adrenalin aufhebbar ist. Auf die isolierte Dünndarmmuskulatur des Kaninchens wirkt es lähmend. Es unterbricht die Schmerzleitung im Nerven rascher als Kokain und Novokain. In der Leber erzeugt es die für Kokain charakteristischen Veränderungen (schaumige Degeneration) nicht. Es hat gegenüber dem Kokain den Vorzug, daß es in neutraler Lösung minutenlanges Sieden ohne Zersetzung erträgt, was für die praktische Verwendung von Vorteil ist.

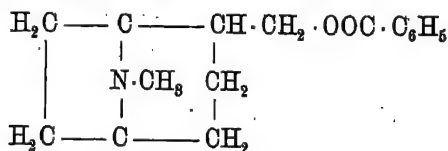
Hydroekkain steht an Lokalanästhesierungskraft etwas hinter dem Ekkain zurück. Die Doppelbindung im Ring erhöht also die Wirksamkeit.

Auch der Benzoesäureester des Oxyäthyl-nortropidins und des Oxypropyl-nortropans (Benzoyl-N-oxyäthyl-nortropidin (I), Benzoyl-N-oxypropyl-nortropan (II),



haben anästhesierende Wirkung, ungefähr in der gleichen Stärke wie Ekkain.

Wir haben hier also ähnliche Verhältnisse, wie wir sie bei den Tropeinen kennen gelernt haben. Bemerkenswerterweise hat der Benzoesäureester des Oxymethyltropans, das Benzoylhomotropin,

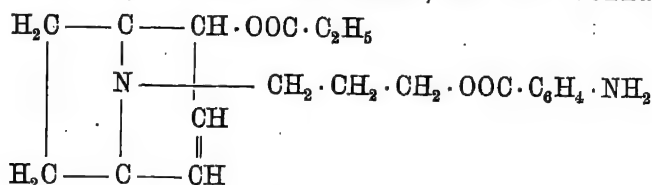


keine lokalanästhesierende Kraft [im Gegensatz zum Benzoyltropin und Benzoyl- $\psi$ -tropin (Tropakokain)]. Ja es wirkt sogar mydriatisch, wenn auch nicht maximal.<sup>1</sup>

1) W. Wichura, l. c. s. S. 830, Anm. i.



Das im Benzoylkern amidierte Ekkain, das Aminoekkain,



wirkt im Gegensatz zu der nicht amidierten Verbindung stark blutdrucksteigernd. Hier macht sich die Aminfunktion geltend.

Zu Seite 510

Das Links- und Rechtskokain aus der Pflanze sind nicht einfache Antipoden, sondern gehören gleichzeitig einer verschiedenen durch das Hydroxyl bedingten Cis-Transisomerie an. Das Rechtskokain oder d-ψ-Kokain leitet sich vom Pseudoekgonin ab, das gewöhnliche Kokain oder l-Kokain von dem normalen Ekgonin. Das synthetisch gewonnene razemische Kokain endlich gehört wie das Rechtskokain der Pseudoreihe an und ist als d-l-ψ-Kokain zu bezeichnen.

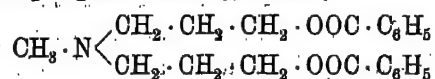
Neuerdings ist auch die Spaltung des synthetischen Razemats der Pseudoreihe gelungen und dadurch auch das l-ψ-Kokain zugänglich geworden. Auch die synthetische Darstellung des Razemats der Normalreihe (d-l-Kokain) war möglich, so daß von den durch Cis-Transisomerie des Hydroxyls und durch die optische Isomerie der Karboxylgruppe bedingten Isomeren bald eine lückenlose Reihe vorliegen wird.

Die bisher geprüften Raumisomeren ordnen sich nach ihrem Anästhesievermögen am Nervenstamm nach der Reihe d-ψ-Kokain > d-l-ψ-Kokain > l-Kokain > d-l-Kokain. In bezug auf die resorptive Giftigkeit ist die Reihenfolge l-Kokain > d-l-Kokain > d-l-ψ-Kokain > d-ψ-Kokain. Letzteres ist halb so giftig als ersteres, die beiden anderen weichen nur wenig voneinander ab.<sup>1</sup>

Zu Seite 518

Benzoyl-N-dimethylpropanol,  $(\text{CH}_3)_2 \cdot \text{N} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{OOC} \cdot \text{C}_6\text{H}_5$ , anästhesiert auch, aber bedeutend weniger als Ekkain.<sup>2</sup>

Dibenzoyldipropanolmethylamin,



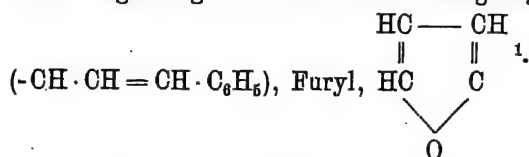
ist lokalanästhetisch unwirksam, besitzt aber noch die dem Ekkain eigene lähmende Wirkung auf die Darmmuskulatur.

1) R. Gottlieb, Pharmakologische Untersuchungen über die Stereoisomeren der Kokainreihe, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 97, 113. (1923).

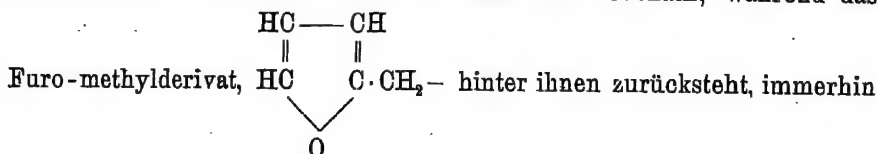
2) W. Wichura, J. c. s. S. 830, Anm. 1.

Zu Seite 527

Die Struktur des Novokains ist weiter ausgebaut worden, einmal durch Angliederung höherer Alkyle an den Alkaminstickstoff, andererseits durch Verlängerung der Alkaminkette. Ersterer Tendenz sind die N-Dipropyl-, N-Di-n-butyl-, N-Diamyläthanolester der p-Aminobenzoesäure zu verdanken, also die höheren N-Alkyl-Homologen des Novokains. Sie stehen in ihrer Wirkung hinter dem Novokain zurück. Außerdem ist schon die Di-n-butylverbindung (resp. ihr Hydrochlorid) schwer löslich. Auch ungesättigte Radikale sind herangezogen worden, so Allyl, Styryl,

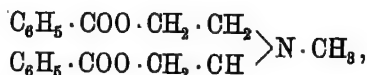


Die N-Äthyl-allyl- und die N-Äthyl-styrylverbindung ist am leitenden Nerven etwa viermal so wirksam als Novokain, während das



aber dem Novokain gleichkommt.

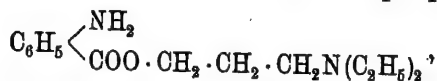
Das zwei Aminoäthanolreste enthaltende Dibenzoyl- $\beta$ -oxyäthylamin,



soll ohne Nervenwirkung sein.<sup>2</sup>

Aus der zweiten Tendenz des Novokainausbaues sind einmal Ester des 3-Aminopropanols hervorgegangen. Sie stehen pharmakodynamisch über den analogen Derivaten des Aminoäthanol. Durch Verlängerung der Kohlenstoffkette des Alkamius über zwei Glieder hinaus wird also die Wirksamkeit verstärkt.

p-Aminobenzoesäure-N-diäthylaminopropanolester,



das höhere Homologe des Novokains (Homonovokain), übertrifft dieses an Nervenbetäubungskraft, jedoch auch an Giftigkeit und lokaler Reizwirkung.<sup>3</sup>

1) J. v. Braun und O. Braunsdorf, Ungesättigte Reste in chemischer und pharmakologischer Beziehung, II. Mitteil., Ber. d. deut. chem. Ges. 54, 2081 (1921).

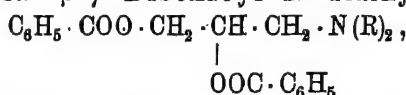
2) F. L. Pyman, Journ. Chem. Soc. Trans. 93, 1793 (1908).

3) J. v. Braun, O. Braunsdorf und K. Rätth, Ber. d. deut. chem. Ges. 55, 1666 (1922). — O. Kamm, Journ. Amer. Chem. Soc. 42, 1030 (1920).

Das Sulfat der am Alkaminstickstoff butylierten Verbindung, des p-Aminobenzoesäure-N-n-butylamino-propanolesters (Butyn),  

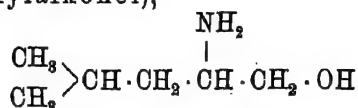
$$\text{C}_6\text{H}_5 \begin{array}{l} \text{NH}_2 \\ \diagdown \\ \text{COO} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{NH} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_3 \end{array}$$
, ist dem Kokain überlegen, zeigt aber leichte Reizwirkung.<sup>1</sup> Das Hydrochlorid ist schwer löslich. Seine Toxizität steht der des Kokains nur wenig nach.

Durch Angliederung einer zweiten Benzoylgruppe an den Amino-propanolester wird weder das Anästhesievermögen noch die Toxizität wesentlich verändert.  $\beta$ - $\gamma$ -Dibenzoyl-N-dialkylaminopropanol,<sup>2</sup>



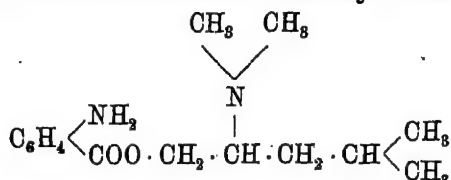
verhält sich dynamisch wie das monobenzoylierte Produkt.

Als noch höhere Homologe des Novokains sind Derivate des Leuzinols (2-Amino-1-isohexylalkohol),



des dem Leuzin ( $\alpha$ -Aminoisokapronsäure) entsprechenden Alkohols, dargestellt worden. Davon sind verschiedene N-Substitutionsprodukte untersucht.

Der p-Aminobenzoesäure-N-dimethyleuizinolester,



übertrifft dynamisch das Novokain, namentlich zeichnet er sich durch größere Tiefenwirkung aus.<sup>3</sup> Noch wirksamer ist das Diäthylderivat (p-Aminobenzoesäure-N-diäthylleuizinolester), während das Dipropylderivat (p-Aminobenzoesäure-N-dipropyllleuizinolester), wiederum nur schwach wirksam ist und ausgesprochene lokale Reizwirkung hat. Wir sehen somit in dieser Reihe sowie in vielen anderen das Optimum beim Äthylderivat liegen.

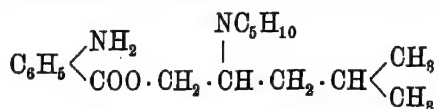
Das Diäthylderivat reizt lokal nicht und wirkt auf die Cornea ca. achtmal so stark als Novokain. In bezug auf die Schleimhaut- und Leitungsanästhesie (Aufhebung der Empfindungs- und Schmerzleitung in den Nervenbahnen) übertrifft es das Novokain um das Doppelte.

1) W. M. Beaumont, Brit. med. Journ. (1923) 57.

2) F. L. Pyman, s. S. 834, Anm. 2.

3) H. Graf, Über die Beziehungen zwischen chemischer Konstitution und lokal-anästhesierender Wirkung bei N-alkylierten Leuizinolestern der p-Aminobenzoesäure, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 99, 315 (1923).

Das den Alkaminstickstoff in einem Ringsystem enthaltende Piperidylderivat (p-Aminobenzoesäure-2-piperidyleuзинollester),



steht in seiner Wirksamkeit ungefähr auf gleicher Stufe wie das Dimethylderivat.

#### Zu Seite 540

Chitenin besitzt eine spezifische Wirkung auf die Niere des Kaninchens, die es in eigenartiger Weise schwer schädigt.<sup>1</sup> Eine parasitozide Wirkung hat es nur in sehr abgeschwächtem Maße. Auf das Zentralnervensystem und die Zirkulation ist es fast ganz wirkungslos. Den isolierten Uterus bringt es zur Erschlaffung.

Das dem Cinchonin entstammende Cinchotenin ist für Warm- und Kaltblüter fast vollständig ungiftig. Reduziertes Cinchotenin ist etwas giftiger.

#### Zu Seite 541

Vuzin und Eukupin wirken im großen und ganzen wie Chinin.<sup>2</sup> Die minimale tödliche Dosis ist bei subkutaner Zufuhr an Mäusen für Vuzinbichlorhydrat 0,2 g, für Eukupinbichlorhydrat 0,3 g pro Kilogramm. Beide sind also für Mäuse subkutan zwei- bis dreimal giftiger als Chinin. Bei der Katze ist die tödliche subkutane Dosis für Vuzinbichlorhydrat 0,2 g, für Eukupinbichlorhydrat 0,025 – 0,03 g pro Kilogramm.

#### Zu Seite 542

Die Desoxybasen der Chinaalkaloide (des Chinins, Cinchonins, Cinchonidins und Conchinins), das Chinen, Cinchen usw. sind für Frösche, Mäuse, Meerschweinchen etwa zehnmal so giftig als die zugehörigen Muttersubstanzen. 0,03 g pro 100 g Frosch bewirken gesteigerte Reflexerregbarkeit, Tetanus und Tod. Es schädigt das Herz und das Vasomotorenzentrum.<sup>1</sup>

#### Zu Seite 675

Über die lokalen Reizwirkungen von aliphatischen und aromatischen Arsinchloriden und Arsinecyaniden vgl. F. Flury, Über Kampfgasvergiftungen. IX. Lokal reizende Arsenverbindungen, Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. 13, 523 (1921).

1) M. Dauber, Über die Wirkungen des Chitenins und Cinchotenins, Zeitschr. f. exp. Path. u. Ther. 21, 307 (1920).

2) U. G. Bylsma, Die pharmakologische Wirkung von Vuzin und Eukupin, Zeitschrift f. d. ges. exp. Med. 11, 257 (1920).

**Zu Seite 677**

Die ein ungesättigtes Alkyl enthaltende Propenylarsinsäure,  $\text{CH}=\text{CH}\cdot\text{CH}\cdot\text{As}\cdot\text{O}\cdot(\text{OH})$ , verhält sich wie Methylarsinsäure. Sie ist beim Kaninchen ungefähr siebenmal, bei der weißen Ratte ungefähr fünfundzwanzigmal weniger giftig als Arsensäure. Die toxische Dosis beträgt bei der weißen Ratte 0,35, beim Kaninchen 0,075 g pro Kilo Gewicht.<sup>1</sup> Sie ist neuerdings unter der Marke Arsylen in die Therapie eingeführt worden.

**Zu Seite 700**

Die Arsine haben hämolytische Eigenschaften. Phenylarsinsäuren und Arsinoxyde dagegen nicht. Auch Dioxyarsenobenzol ist wirkungslos, wohl gewinnt es aber hämolytische Eigenschaften durch den Eintritt von Aminogruppen in den Benzolkern, und zwar werden sie um so kräftiger je mehr Aminogruppen eintreten. Das hämolytische Vermögen wächst vom Monamino- über das Diamino- und Triamino- zum Tetraminodioxyarsenobenzol.<sup>2</sup>

---

1) S. Katzenelbogen, *Recherches expérimentales sur l'action de l'arsylène*, Arch. internat. de Pharmacodyn. et de Thérap. 26, 407 (1922).

2) G. P. Grabfield, *The hemolytic properties of arsphenamine and fifteen allied compounds*, Journ. of Pharm. and exp Therap 19, 343 (1922).

## Autorenverzeichnis

### A

Abadie 491  
 Abderhalden, E. 367, 405  
 Abel, J. J. 709, 818  
 Abel, K. 593, 596  
 Abelin, J. 685, 724, 732, 742, 743  
 Abelous, J. 278  
 Abraham, L. 541  
 Ach, N. 647, 648  
 Ackeren, H. v. 439  
 Ackermann, D. 375  
 Adduco 216  
 Adler, O. 98, 346, 501, 586  
 Ador 429  
 Aftandilian 599  
 Airila, Y. 135, 487  
 Albahary, J. M. 443  
 Albanese, M. 639, 648  
 Albertoni, P. 90, 91, 100, 491, 537  
 Aldrich 154  
 Alexander-Lewin 335, 336  
 Allard, E. 650  
 Alt, K. 701  
 Alwens 703  
 Anclet 477  
 Anderes, E. 375, 558  
 Anderson, H. K. 432  
 Andrea, P. 352  
 Anker, M. 82  
 Anrep, B. v. 487  
 Appiani 287  
 Archangelsky, C. 109, 592  
 Arkin, A. 819  
 Arnold 527  
 Aronsohn, H. 311  
 Astolfoni, G. 325  
 Athanasescu, B. 568  
 Aubert, P. 680  
 Audigé 77, 78, 84  
 Auer 364

Auvermann, A. 342  
 Auvermann, H. 621, 626  
 Autenrieth, W. 160  
 Auwers, K. 447.

### B

Baatz, M. 179, 180  
 Babel, A. 208, 301, 303, 305, 343, 344, 585, 588, 656, 667  
 Bacchetti 2.5  
 Bachem, C. 131, 255, 540, 541  
 Badt, L. 660  
 Baehr, G. 351, 353, 432  
 Baer, G. 73, 77  
 Baeyer 429  
 Baglioni, S. 168, 194, 195, 199  
 Baillie, T. B. 638, 647  
 Bamberger, E. 379, 382  
 Barbour, H. G. 558  
 Barcroft, G. 365  
 Bardet 211, 313  
 Bardier, E. 278  
 Barger, G. 281, 282, 351, 353, 362, 372, 375, 386, 415, 431  
 Barjanski, J. 662  
 Barnes, A. 559, 568, 569  
 Barowcliff 499, 694  
 Barry, D. T. 826  
 Barth, F. 319  
 Barthe 148  
 Baß, R. 469  
 Basterfield, S. 809  
 Bauch 469  
 Bauer, H. 721  
 Baum 251  
 Baumann, E. 149, 156, 200, 204, 292, 294, 295, 420, 662  
 Baumgarten 430

Baumm, P. 593  
 Baur, H. 704  
 Baur, J. 235  
 Beaumont, W. M. 835  
 Bechhold, H. 175, 179, 225  
 Beck, M. 711  
 Becker, H. 524, 562, 568, 577  
 Becker, P. 262  
 Behrens 527  
 Behring 341  
 Benda, L. 331, 693  
 Bendix, A. 827  
 Bergell, P. 173, 180, 207, 209, 212, 222, 323, 560, 562, 564, 579, 651  
 Berlin, E. 411  
 Berlinerblau, J. 410  
 Bernheim, R. 160  
 Bertheau 494  
 Berthelm, A. 679, 683, 687, 689, 690, 704  
 Bertoni, G. 665  
 Bettmann 572  
 Biach, A. 464  
 Biberfeld, J. 535, 543, 544, 610, 616  
 Bickel, A. 353, 365  
 Bieling, R. 541  
 Binet, P. 139, 140, 169, 175, 176, 178, 181, 182, 183, 185, 186, 189, 193, 194, 196, 197, 199, 223, 224, 232, 291, 296, 309, 313, 314, 322  
 Binz, C. 117, 201, 251, 262, 279, 535, 624, 666, 667  
 Biringier, F. 680  
 Birk, W. 650  
 Blanchier 201  
 Blau 436  
 Bleibtren, L. 134

Blendermann, H. 133  
 Bloemendal 677  
 Blum, F. 366, 719  
 Blumenau, L. 606  
 Blumenthal, A. 76  
 Blumenthal, F. 23, 679, 680,  
 683, 689, 691, 697, 735,  
 736, 741, 742  
 Bochefontaine 201, 390, 428  
 Bock, J. 397, 641  
 Boehm, R. 146, 246, 390,  
 403, 405, 408, 671  
 Böhme, A. 69, 250  
 Bokay, A. 310  
 Bollinger, H. J. 586  
 Bonamour, S. 366  
 Bonar, M. L. 527  
 Bondi, S. 23  
 Bondzinski, St. 210  
 Bonome 115  
 Börger 114  
 Borissow, P. 655  
 Boruttau, H. 349, 813  
 Bottazzi, F. 365  
 Böttinger, C. 437  
 Bouchard 137  
 Boutmy, H. 199, 312, 317,  
 472  
 Boye, B. 344  
 Bradbury, J. B. 145  
 Brabant, V. 826  
 Braun, H. 479, 482, 526  
 Braun, J. v. 358, 412, 509,  
 588, 830, 834  
 Braun, R. 620  
 Braunsdorf, O. 834  
 Bredig, G. 294  
 Breinl, A. 680, 682, 684, 686,  
 687, 694, 695, 700  
 Breitenstein, A. 322  
 Breyer, H. 74, 76  
 Brieger, L. 181, 182, 265,  
 294, 410, 420  
 Brilliant, J. 668  
 Brimont 672, 682, 708  
 Brissemoret, A. 148, 216,  
 217, 218, 221, 236, 239,  
 240, 246, 268  
 Brodem 672, 680, 708  
 Brodie 363  
 Brodie, T. G., 179

Brody, J. G. 536  
 Brown, C. 390, 450, 582  
 Browning, C. H. 479, 482  
 Browning, G. H. 694  
 Brugsch 541  
 Brühl, J. W. 258, 259  
 Brüning, H. 820  
 Brunner, O. 709  
 Brunton, L. 392, 428  
 Bry, G. 351, 366  
 Bucher 540  
 Buchheim, E. 492  
 Buchholz 124  
 Buchner 655  
 Buck, P. de 103  
 Buisson 313  
 Bulow, K. 215, 216, 628  
 Bülzingslöwen, K. v. 212  
 Bamke, 88, 501, 541  
 Bümmling 357  
 Bunge, B. 148  
 Bunge, K. v. 592  
 Bunsen 676  
 Burckhardt, L. 101  
 Burgermeister 251  
 Burghart 620  
 Bürgi, E. 69, 396  
 Burgl, G. 69  
 Burkard 479, 482  
 Burmann, J. 353  
 Burns, B. 293  
 Burow, R. 470  
 Buttersack 177  
 Bylsma, U. G. 836.

## C

Caccia, P. 676, 699  
 Cahn, A. 301, 309, 310, 313  
 Cahours, A. 305  
 Calmels, G. 150  
 Camis, M. 293  
 Campbell 700  
 Camus, L. 356, 701  
 Caronia 711  
 Carr, F. H. 498  
 Cash 143, 392  
 Castelli 703  
 Cervellini, F. 191, 192  
 Cervello, V. 87  
 Chabrié, C. 100  
 Chambers 812

Charasse 677  
 Charbert 201  
 Charteris, M. 203  
 Chassevant, C. G. 169, 170,  
 171, 175, 182, 183, 199  
 Chatchatrianz, W. A. 675  
 Chedbourne, A. 506  
 Chevalier 211, 245  
 Chevalier, J. 239, 240  
 Chevrotier, J. 661, 732  
 Chichester, C. R. 672  
 Chiò, M. 100  
 Christiani, A. 419  
 Citron, J. 367  
 Cleghorn 365  
 Cloetta, M. 282, 289, 340,  
 375, 384, 385, 491, 823  
 Closson 366  
 Clowes 812  
 Coester, E. 149  
 Cohn, R. 195, 269, 289  
 Collins, R. 349  
 Combemale 579, 580  
 Combes, R. 216, 217, 218  
 Connet, H. 643, 807, 808  
 Copenhagen, N. H. 558  
 Coppola, F. 262, 263  
 Coro, D. 319, 722  
 Corral, J. de 381  
 Coßmann 91  
 Curoi 154  
 Curschmann, H. 133  
 Curtius, T. 607  
 Cushny, A. R. 367, 432, 497,  
 499, 500, 583, 641, 708  
 Cutitta, S. 426  
 Czernin, A. 593.

## D

Daels, F. 490  
 Dakin, H. 361, 370  
 Dale, H. H. 281, 282, 351,  
 353, 362, 368, 372, 375,  
 377, 406, 415, 431, 474,  
 627  
 Danilewsky, B. 182  
 Danlos 677  
 Darwin, C. 251  
 Dauber, M. 836  
 David, D. 426  
 Davidsohn 478

- Dehn, W. M. 674  
 Dekker, J. 204  
 Demme 317, 547  
 Derouaux, J. 94  
 Desgrez 282, 310  
 Deutsch, H. 358  
 Dewar, J. 429, 465  
 Dickinson, W. L. 431, 433  
 Dieballa, G. 95, 114  
 Diehl 213  
 Dietz 82  
 Dimroth 734  
 Dittrich, P. 315  
 Dixon, W. E. 282, 337, 353,  
 363, 489, 579, 722  
 Döhring 734  
 Dohrn, M. 469, 470, 821, 822  
 Dold, H. 76  
 Döllken, A. 296, 297  
 Döllker, A. 137  
 Dombrowski, A. 447  
 Donath, J. 404  
 Dontas, S. 147, 155  
 Doriéans 282, 340  
 Dorn 479, 482  
 Dorner 69  
 Dott 390, 564, 567, 574, 582  
 Douglas 364  
 Doyon 491  
 Dresbach, M. 819  
 Dreser, H. 115, 139, 210,  
 567, 658  
 Drobner 669  
 Dubois, R. 343, 344  
 Dudley, H. W. 377, 627  
 Dufaux 389  
 Duggan, T. R. 96  
 Dujardin-Beaumetz 77, 78,  
 84, 209, 278, 313, 646  
 Dunstan 143  
 Durdufi, G. 146, 475  
 Dibowsky 668
- E**
- Eagan, J. T. 814  
 Eberson, M. 567  
 Ebstein, W. 221, 633  
 Eckhard, F. 493  
 Eeckhout, A. v. den 134, 135  
 Efron, J. 74  
 Eggleston, C. 526
- Ehrlich, F. 194  
 Ehrlich, P. 10, 42, 179, 225,  
 235, 330, 347, 442, 479,  
 491, 507, 509, 510, 529,  
 547, 663, 679, 680, 683,  
 684, 686, 692, 696, 697,  
 698, 700, 701, 702, 721  
 Ehrmann, R. 364, 365  
 Eichholz 103  
 Einhorn, A. 209, 489, 507,  
 508, 509, 520, 521, 523  
 Einis, W. 376  
 Eisenberg 675  
 Elfstrand, M. 67, 70, 236  
 Ellenberger 206  
 Ellinger, A. 18, 234, 272  
 Elliot, T. R. 363  
 Eltram, W. 537  
 Erb, W. 366  
 Erdmann, E. 269, 343  
 Ernst 500  
 Errico, G. d' 365  
 Eulenberg 429, 668  
 Eulenburg 106  
 Ewald 548  
 Ewins, A. J. 353, 408  
 Eyssérie 677.
- F**
- Faggioli, F. 323  
 Falck 137, 507  
 Falck, S. A. 594  
 Falk, E. 318, 547, 590, 592,  
 593, 595  
 Falk, F. 366  
 Fantus, B. 541  
 Fargher, R. G. 708, 711, 713  
 Faust, E. S. 101, 341  
 Fawell 381  
 Fecht 578  
 Feiler, M. 479, 480  
 Fellmer 330  
 Fennywessy, B. 313, 328  
 Ferré 148  
 Fick, J. 583  
 Filshie, W. 143, 231, 379,  
 401, 510, 548, 557, 606,  
 608, 640, 612, 646, 658  
 Filippi, E. 238  
 Findlay, L. 293  
 Fiquet, E. 147
- Fischer, E. 97, 130, 131,  
 410, 513, 706, 727  
 Fischer, H. 822  
 Fisher 815  
 Flatow, L. 822  
 Fleig, M. C. 818  
 Flemming 702  
 Fletscher, W. M. 649  
 Fließ, W. 439  
 Flury, F. 154, 676, 696, 812  
 836  
 Folin, O. 469  
 Forschbach, J. 652  
 Förster, R. 79  
 Formánek, E. 276, 278, 403,  
 405  
 Fouleston 69  
 Fournau, E. 289, 516, 517,  
 687  
 Fournier, L. 688  
 Fraczkiewicz, J. 140  
 Frank, E. 469  
 Fränkel 131, 177  
 Fränkel, C. 700  
 Fränkel, S. 266, 269, 389, 627  
 Fraser, T. R. 313, 390, 450,  
 493, 582  
 Frédéricq, H. 535  
 Frey, E. 111  
 Friedberger, E. 673  
 Friedenthal, H. 101  
 Friedländer, M. 80, 81  
 Friedmann, C. 201  
 Friedmann, R. 215  
 Friedrich, J. J. 144  
 Fröhlich, A. 143, 375, 380,  
 489, 490  
 Fröhner, E. 453, 606  
 Fromherz, K. 290, 518  
 Fromme, A. 565  
 Fry, M. 198, 709, 710  
 Fuchs, A. 822  
 Fuchs, D. 366  
 Fuchs, G. 92, 93, 111, 116,  
 126, 134, 320, 325, 494  
 Fühner, H. 76, 292, 329,  
 337, 338, 389, 401, 402,  
 433, 469, 476, 671, 672,  
 806, 808  
 Fürbringer, L. 467, 478  
 Fürth, O. v. 363, 535.



## G

- Gabriel, S. 281, 457  
 Gadamer, J. 599  
 Gamgee, 144  
 Gardemin, E. 211  
 Garnier, M. 169, 170, 171, 175, 182, 183, 199  
 Gaude, G. 322  
 Gauthier 677  
 Gautier 677  
 Gautrelet, E. 732  
 Geinitz, R. G. 73, 156, 171, 178, 189, 208, 242, 244, 249, 270  
 Geppert 146  
 Gergens, E. 149, 292, 294, 295  
 Gerlach, A. 86  
 Geuter 103  
 Giacosa, P. 144, 169, 188, 189, 230, 268, 312  
 Gibbs, O. S. 344  
 Gibbs, W. 73, 80, 83, 123, 124, 142, 151, 176, 182, 183, 213, 231, 232, 233, 234, 235, 286, 296, 302, 303, 304, 309, 310, 345, 656, 657  
 Gies, T. 174  
 Gildemeister, M. 142  
 Ginsberg, J. 418  
 Gioffredi, C. 322  
 Girard, C. 227  
 Glombitza 135  
 Göbel, F. 707  
 Goetz 404  
 Goldfarb, M. 150  
 Golowinski 642  
 Goldschmidt, S. 349  
 Gonder, R. 722  
 Goodhart 202  
 Gornaja, S. 397  
 Göttler, M. 498  
 Gottlieb, R. 250, 396, 397, 492, 557, 833  
 Gottschalk, S. 596  
 Grabfield, G. P. 837  
 Graf, H. 835  
 Gram, P. 649  
 Granger, D. 442  
 Graßmann 314  
 Grawitz, E. 629  
 Gray, W. H. 908, 711, 713  
 Greenless, J. R. C. 570  
 Grethe, G. 478, 549  
 Grimaux, E. 538  
 Grimm, F. 225  
 Große, P. 297  
 Großmann, K. 294  
 Grove, W. E. 819  
 Gruber 177  
 Grützner 74  
 Guénot, L. 688  
 Guggenheim, M. 353, 373, 376  
 Guidi, G. 820  
 Guillery, H. 496  
 Guinard, L. 521, 579  
 Gulbranson 479  
 Gundermann, K. 621, 623, 624  
 Gundlach, R. 365  
 Günther, A. 442  
 Gürber, A. 439, 441  
 Guttmann, P. 317, 548, 607, 620, 657.

## H

- Haber 140  
 Hagenberg, J. 404  
 Halban 586  
 Halberstätter, L. 539, 540  
 Haldane, J. 143  
 Hale 381, 585, 589  
 Halliburton, W. D. 405, 415  
 Hämäläinen, J. 255  
 Hammerbacher, F. 302  
 Hammerl 177  
 Handowsky, H. 431, 432  
 Hann 495  
 Hanriot 110  
 Hantzsch 482, 483  
 Hanzlik, P. J. 154, 300, 344, 349, 558, 585, 589, 592, 593, 595, 596, 821  
 Hare, H. A. 176, 182, 233, 235, 302, 303, 304  
 Harnack, E. 82, 152, 250, 263, 404, 418, 427, 428, 432, 439, 441, 567, 573, 574, 577, 578, 579, 651, 726  
 Harold, C. 352  
 Harras, P. 124, 214, 285  
 Hartmann 298  
 Hartoch, O. 709, 714  
 Hata 692, 696, 697, 698, 702  
 Hatcher, R. A. 516, 526  
 Hattoris 577  
 Hauptmann 131  
 Hayashi 238, 439, 440, 441, 456, 458  
 Heath, H. 108  
 Heathcote, R. S. 640  
 Hedbom, K. 365, 641  
 Heffter, A. 110, 189, 192, 197, 274, 537, 677  
 Heidelberger, M. 686  
 Heidenhain, R. 109  
 Heimann, H. 571, 574  
 Heintz, R. 209  
 Heinz, R. 209, 313, 318, 428, 439, 445, 464, 473, 520, 521, 523, 575, 656, 659  
 Heinz, W. 565  
 Hellmann 492  
 Hendersohn, V. E. 650, 668  
 Henius, M. 680  
 Hennicke 115  
 Hennig, A. 620  
 Hensel, M. 234  
 Henze, R. 156  
 Hepp 313  
 Hepp, D. 301  
 Hepp, P. 309, 727  
 Herozel 310  
 Hering, H. E. 702  
 Hering, P. 312  
 Hermann, L. 151, 585  
 Herschmann, F. 691  
 Hertel 323  
 Hertel, C. 10, 12, 326  
 Hertel, E. 200, 204, 662  
 Hertz, A. 624  
 Herz, W. 695  
 Herzog, B. 323, 324  
 Heß, W. 365  
 Hesse, E. 149, 810  
 Hesse, O. 219  
 Heubner, O. 259  
 Heubner, W. 142, 154, 181, 216, 231, 243, 251, 302, 341, 662, 665

Heusler, R. 103, 106  
 Heymans, C. 829  
 Heymans, J. F. 103, 148, 829  
 Hilbert, P. 310  
 Hildebrandt, H. 125, 160,  
 173, 195, 198, 204, 203,  
 223, 228, 229, 239, 244,  
 249, 250, 251, 252, 260,  
 279, 280, 284, 303, 306,  
 307, 310, 323, 333, 389,  
 395, 405, 423, 439, 440,  
 444, 445, 448, 450, 451,  
 537, 542, 543, 544, 573,  
 574, 577, 578, 579, 582  
 Hill, A. v. 436  
 Hilz, K. 353  
 Hinsberg, O. 315, 318, 323  
 Hirsch 115  
 Hirsch, C. v. 281  
 Hirschfelder, A. D. 814, 815,  
 Hjort, A. M. 814  
 Höber, R. 11  
 Hochheimer, W. 263  
 Hoffmann, A. 251, 649  
 Hofmeister, F. 397, 723  
 Hofmeister, V. 206  
 Högyes, A. 117  
 Hoke, E. 702  
 Holmer, J. A. 731  
 Höltzke, P. 619  
 Hoppe 702  
 Hoppe-Seyler, P. 475, 656  
 Horn, G. 115  
 Horrmann, A. 69  
 Hößlin, K. v. 220  
 Hüfner, G. 656  
 Hug, E. 503  
 Hügel, P. 708, 711, 712,  
 713, 714  
 Hulisch 596  
 Hunt, R. 230, 283, 405, 410,  
 411, 533, 539, 544, 810  
 Husemann, T. 178, 215, 277  
 Hüßy 480.

## I

Igersheimer, J. 660, 681,  
 682, 701  
 Ilberg 660  
 Impens, E. 107, 135, 469,  
 470, 517, 557, 648.

Irvine, A. 300  
 Ishiwara 541  
 Ishizaka, N. 243, 245, 584  
 Ishizuka, T. 101  
 Issekutz, B. v. 829  
 Itami, J. 681, 701  
 Iwanoff, A. 330  
 Iwanoff, K. S. 77.

## J

Jackson, D. E. 558, 581  
 Jacob, C. 131, 144, 238, 337,  
 404, 439, 440, 456, 642  
 Jacobs, W. 686  
 Jacobson, R. 475  
 Jacoby, E. 680, 683, 697  
 Jacoby, M. 23  
 Jaffé, M. 274, 310, 664  
 Jaffé, R. 69  
 Jäger, F. 376  
 Jahn, F. 229  
 Jahns, E. 454  
 Jaksch, R. v. 465, 517  
 Jalaguier 677  
 Jansen 318  
 Januschke, H. 9  
 Jappelli, G. 365  
 Jaquet, A. 114, 117, 324  
 Jaworsky, J. v. 323  
 Jeckel 578  
 Jendritza 115  
 Jeß, F. 23  
 Joachimoglu, G. 245, 251,  
 255, 256, 673, 705, 706,  
 808  
 Joanni, A. 236, 240  
 Joannovios, G. 345  
 Jodlbauer, A. 328, 389, 403,  
 467, 475, 476, 478  
 Joffroy 77, 78, 269  
 Johanssen 642  
 Johnson, S. L. 586  
 Joly, F. 670  
 Jolyet, F. 144, 305  
 Jones 396  
 Jonesou 380, 386  
 Jordan 295  
 Jordan, A. 349  
 Jordan, S. N. 392, 403  
 Josné 366

Joteyko, J. 416  
 Jowett, 495, 496, 626, 627,  
 694  
 Junghans, E. 223, 562  
 Jürß, F. 249  
 Juvalta, W. 206.

## K

Kachel, A. 220  
 Kahn, R. 674, 675  
 Kaiserling, C. 366  
 Kaminer 578  
 Kamm, O. 834  
 Kappsi, M. 180  
 Kappeler 103, 107  
 Kározag, L. 98  
 Karpow 224  
 Karrer, P. 679, 689, 690,  
 691, 692, 693, 704, 705,  
 721  
 Kast 318  
 Kast, A. 156, 157, 159, 160,  
 165  
 Kastein, W. 150  
 Katz, R. 596  
 Katzenelbogen, G. 837  
 Katzenellenbogen, M. S.  
 651  
 Katzenstein, B. 559  
 Kaufmann 710, 713  
 Kaufmann, C. E. 814  
 Kehrler 596  
 Kehrler, E. 376  
 Kemp, H. P. 80, 81  
 Kennaway 479  
 Keyßer 479, 482  
 Keyßer, F. 722  
 Kießling, W. 508  
 Killian, J. A. 469  
 Kionka, H. 125, 284, 575,  
 680, 702, 808  
 Kiseleff 592  
 Klausner, F. 521  
 Klein, O. 508  
 Kleitmann 807, 826  
 Klemperer, G. 470, 706  
 Klingenberg, K. 303, 332  
 Klinger, R. 294  
 Klingmann, P. 172  
 Klobbie 142  
 Kluber, J. 86

- Knapp 489  
 Knie, A. 146  
 Knorr, L. 575, 576  
 Kobert, K. 343, 391  
 Kobert, R. 99, 409, 500, 615, 617, 660, 676  
 Koch 294  
 Koch, E. 111, 302, 325  
 Koch, R. 99, 121, 680  
 Koch, W. 245  
 Kochmann, M. 177, 490, 500, 702  
 Kügel, H. 575  
 Köhne, F. 215  
 Kojoncharoff, V. St. 140  
 Kolb, K. 569  
 Kolle 229  
 Kolle, W. 709, 714, 743  
 Konek de Narwall, F. 507, 508  
 König 140  
 Königs, W. 112, 544  
 Kopke, A. 680  
 Koppe 409  
 Koraen, G. 392, 399, 401, 427, 439, 464, 485  
 Korff, B. 501  
 Korizi 529  
 Kossa, J. v. 108  
 Kossel, A. 185  
 Köster, R. 69  
 Kowalevsky, K. 622  
 Kraft-Ebing, v. 96  
 Kramer, F. 106  
 Kramer, L. 262  
 Krämer 429  
 Kraus, E. 144  
 Krawkow, N. P. 140  
 Krieger, H. 134, 135  
 Krohmayer, E. 193  
 Krol, J. 79  
 Krönig, G. 318  
 Krüger 247  
 Kubeler, R. 707  
 Kubota, S. 358, 518  
 Kühling 189  
 Kuno, Y. 76, 80  
 Kuroda 490  
 Küßner, B. 99  
 Kutscher, F. 375  
 Kwan, I. 134.
- L
- Laborde 269, 584  
 Ladenburg 494  
 Lahousse, E. 112  
 Laidlaw, P. P. 353, 375, 499, 587, 596, 598  
 Lammers 137  
 Lang, S. 147, 155  
 Lange, F. 276  
 Lange, K. 296, 297  
 Langer, H. 482  
 Langgard, A. 98, 157, 255, 584, 806  
 Langley, J. N. 365, 431, 432, 433  
 Lapique 147  
 Lapin, A. 244, 258  
 Laqueur, E. 114  
 Launoy, L. 732, 742  
 Laveran, A. 672, 708  
 Laws, P. 207  
 Le Bel, J. A. 396  
 Leber 666  
 Leech, D. J. 145, 286  
 Legris 584  
 Lehmann 106, 151  
 Lehmann, K. 703, 808  
 Lenhartz, H. 559  
 Lenz, E. 477, 479, 480, 481, 586, 589  
 Léon-Arduin 606  
 Lépine 269  
 Leppmann, A. 529  
 Lesage, J. 363  
 Lesnik, M. 192, 193  
 Lesser, R. 721  
 Lepsche, E. 656, 665  
 Leubuscher, G. 585  
 Leupold, F. 683, 687, 690, 691, 692, 704  
 Levaditi, C. 280, 336, 418, 683, 687, 732, 742, 744  
 Levene, P. 630  
 Levi, A. 822  
 Levy 541  
 Levy, C. S. 585  
 Levy, E. 69  
 Levy, H. 274  
 Lewandowsky 364  
 Lewin, A. 250  
 Lewin, L. 83, 88, 89, 92, 153, 195, 232, 233, 234, 315, 496, 662, 666, 667  
 Lewis, H. B. 292  
 Leyden, P. 252, 255, 256  
 Lieben 364  
 Liebermann, C. 504, 507  
 Liebknecht, A. 125, 284  
 Liebmann, E. 251  
 Liebrecht, A. 209  
 Liebreich 607  
 Liebreich, O. 108, 109, 112, 507  
 Lillie 812  
 Limpbach 504  
 Lindemann, W. 250, 397  
 Lippens, A. 245, 250, 256, 258, 259, 336, 566  
 Lipps, H. 339  
 Livingston, A. E. 807, 808  
 Livingstone, D. 672  
 Loeb, O. 23, 85, 349, 569, 716  
 Loening 603  
 Loevenhart, A. S. 819  
 Loew, O. 118  
 Loewe, S. 8, 11, 374  
 Loewy, A. 107, 115, 120, 121, 122, 527  
 Löffler, F. 209  
 Löffler, K. 443  
 Lohmann, A. 406  
 Loimann, G. 464  
 Lo Monaco 263  
 Loos, F. 392  
 Löw, O. 93, 149, 295, 655, 656, 666  
 Löwi, O. 143, 146, 364, 366, 368, 371, 489, 490, 650, 671  
 Lübbert 206  
 Luchsinger, B. 84  
 Luchsinger, R. 262, 410  
 Lüders, R. 525  
 Ludwig, F. 586, 589  
 Luft, W. 619  
 Lumière, A. 661, 732  
 Lumière, L. 661, 732  
 Lundholm, A. 814, 815  
 Lusini, V. 155, 286  
 Lussana 191, 192  
 Luxenburger, A. 523

Luzzatto, R. 822  
 Lyman, H. 469  
 Lymas 201  
 Lynch 811, 812.

## M

Maas, T. 141  
 Maaß, A. 177, 255  
 Macetti, O. 286  
 Macht, D. I. 557, 558, 585,  
 586, 592, 593, 595, 806,  
 813, 814, 815, 819, 820  
 Maigre, E. 829  
 Magnani, C. 491, 527  
 Magnus, R. 114, 558  
 Mahnert 318  
 Makgill, R. H. 143  
 Maki, R. 250  
 Malden, W. 337  
 Mallèvre, A. 285  
 Mameli 698, 706  
 Mamelock 496  
 Mancini, M. A. 820  
 Mann, F. C. 365  
 Mannaberg, J. 478, 484  
 Mannich, C. 368  
 Manson-Bahr, P. 711  
 Maragliano 548  
 Marfori, P. 187, 204, 501,  
 592, 593, 595, 597  
 Marinesco, G. 143  
 Marmé 274, 452, 453, 454  
 Marmetsohke, G. 114  
 Marshall 811, 812  
 Marshall, C. R. 108, 145,  
 387, 496  
 Marshall, E. K. 812  
 Masoin, P. 148  
 Massen 138  
 Matsumoto 342  
 Matthews, S. A. 583  
 Matzel, R. 244, 249, 250  
 Maurel, E. 535  
 Mavrogordato, A. E. 143  
 Mayer 484  
 Mayer, J. N. 622  
 Mayer, P. 90  
 Mayer, S. 144  
 Mayor, A. 111, 353, 564,  
 566, 567, 599  
 Mazza 115

Mc.Clelland 675, 696  
 Mc.Donagh, J. E. R. 718  
 Mc.Kendrick, J. 429, 465  
 Mc.Lachlan, J. 86  
 Mc.Lachlin, L. C. 366  
 Mebert, E. 118  
 Meier, H. 453  
 Meighan, J. S. 293  
 Meili, W. 176  
 Meinertz, J. 648  
 Meißner, R. 140, 342, 670  
 Mellin, G. 143  
 Meltzer 364  
 Mendel, F. 680  
 Mendel, L. B. 405  
 Menge, G. A. 413  
 Menozzi 287  
 Merk 312, 507  
 Mering, J. v. 73, 80, 81, 82,  
 85, 96, 97, 110, 112, 130,  
 131, 137, 158, 247, 310,  
 312, 313, 314, 315, 316,  
 318, 567, 568, 724, 727  
 Mesnil, F. 347, 672, 680,  
 708  
 Mester, B. 420  
 Metschnikoff 680  
 Meurice, J. 147  
 Meyer 428  
 Meyer, E. 152  
 Meyer, H. 11, 96, 102, 120,  
 124, 368, 371, 389, 401,  
 408, 409, 410, 416, 427,  
 432, 439, 441, 453, 595  
 Meyer, Hob. 113  
 Meyer, Herm. 82  
 Meyer, P. 156  
 Meyer, V. 151, 274, 666  
 Meyer, W. 150  
 Meyerheim, G. 654  
 Mezger, H. 813, 816, 818  
 Michaud, L. 23  
 Michaelis 578  
 Michaelis, A. 619  
 Michiels, J. 123  
 Mießner 83  
 Miller, W. v. 543  
 Milward, V. 234  
 Mines, G. R. 474  
 Minkowski, O. 648, 652, 670  
 Mitchell, C. W. 807

Mittenzweig 115  
 Moncorvo 548  
 Monnamy 677  
 Monod, A. 569  
 Moore, B. 439, 541, 677,  
 678, 680, 683  
 Moore, E. J. 672  
 Morgenroth, J. 539, 540, 541  
 Morishima, K. 672  
 Morita, S. 174, 250, 357,  
 378, 380, 381, 487  
 Moroschowsch, J. 111  
 Morro, W. 158  
 Mosso, U. 110, 206, 216,  
 323, 487, 490  
 Mott, F. W. 405, 415  
 Müller, E. 140, 830  
 Müller, F. 367 727, 733,  
 735, 739  
 Müller, Fr. 310, 316, 318,  
 405, 527  
 Mülzer, P. 117, 708, 711,  
 712, 713, 714  
 Munk 596  
 Mutch, N. 381  
 Muto, K. 441, 584, 632  
 Myers, V. C. 469.

## N

Nabias, B. de 670  
 Nagelschmidt, F. 86  
 Naten, K. van 641  
 Naunyn 670  
 Navarro-Martin, A. 687, 688  
 Navassart, E. 689  
 Nebelthau, E. 124, 213, 215,  
 217, 230, 277, 280  
 Neißer, A. 179, 183, 684,  
 735  
 Nencki, L. v. 323  
 Nencki, M. 169, 199, 312,  
 317, 420, 472  
 Neubauer, E. 806  
 Neubaur, O. 159  
 Neufeld, F. 480, 482, 541  
 Neuschlosz, S. M. 825, 827  
 Neven, O. 672, 673, 679,  
 682, 690, 695, 697, 698  
 Nicolaier, A. 87, 349, 469  
 Nicolle, M. 347, 680  
 Nicot 659

Niederehe, W. 374  
 Niehues 207  
 Nierenstein, M. 352, 677,  
 678, 679, 680, 682, 683,  
 684, 686, 687, 694, 695,  
 700  
 Nolden 114  
 Noorden, C. v. 524, 552  
 Norrgard, H. 814, 815  
 Nothnagel 408, 410  
 Notthaft 702  
 Novy, F. 507  
 Nutriziano, G. 111.

## O

Oettinger, W. F. v. 670  
 Offergeld 596  
 Oldenburg, L. 569  
 Olivecrona 375  
 Oliver, G. 363  
 Oltramare 201  
 Onaka, M. 672  
 Oppenheim, K. 735, 736,  
 741  
 Oppenheim, M. 312  
 Oswald, A. 21, 25, 117, 288,  
 365, 397, 398  
 Otto 140  
 Overlach 112, 325  
 Overton, E. 11, 73, 173,  
 806, 808.

## P

Pal, J. 375, 406, 586  
 Pallin 419  
 Palmer, A. B. 674  
 Panhoff, W. 103  
 Paschkis, H. 338  
 Passy 75  
 Paton, N. 293  
 Patta, A. 676, 698, 699, 706  
 Pätz, W. 453  
 Paulet 677  
 Pauli 131  
 Pawlicki, P. 395  
 Pawlow 138  
 Pawlow, M. 353  
 Peachy 396  
 Pechmann 142  
 Pechmann, H. v. 600  
 Peebles 500

Pellacani, P. 244, 245, 256  
 Pembry, M. 381  
 Penzoldt 309, 311  
 Penzolt 329  
 Peschié, S. 743  
 Peters 69, 111  
 Peters, F. 599  
 Peters, R. 256  
 Peters, R. A. 675, 696  
 Peyron, J. 151  
 Piantoni, G. 146  
 Piazza, G. 280, 281, 283  
 Pic, A. 366  
 Picard 77  
 Pick, E. P. 351, 353, 375,  
 431, 432  
 Pick, F. 386  
 Pickering, J. W. 654  
 Pictat, A. 434, 436, 583  
 Pierant, A. 567  
 Pietrulla, G. 469  
 Pilcher, J. D. 596, 597, 641  
 Pinner 627  
 Pinner, A. 435  
 Piotrowski, A. 133  
 Piper, H. 365  
 Pisenti, G. 91, 100  
 Pistorius, H. 673  
 Pitini, A. 437  
 Piutti 287  
 Plavec, V. 641, 649  
 Pleßner 106  
 Plimmer 678, 694, 700, 708,  
 703, 710  
 Plötz, W. 808  
 Poduschka, R. 655  
 Pohl, J. 79, 86, 89, 97, 113,  
 116, 119, 151, 152, 340,  
 572, 573, 576, 587, 588,  
 830, 831, 832  
 Pommerrenig, E. 287, 293  
 Poppe 396  
 Popper, E. 586, 589  
 Porcher 245  
 Posner, T. 163, 164  
 Pototzky, C. 521, 528, 530,  
 531  
 Pouchet, G. 651  
 Poulsson, E. 507, 510  
 Preuße, C. 196, 204  
 Pribram, E. 199

Pschorr, R. 173, 180, 207,  
 209, 222, 560, 562, 564,  
 578, 579, 580  
 Putzoys, F. 292, 294  
 Pyman, F. L. 495, 496, 503,  
 626, 694, 834, 835.

## R

Raab, O. 475  
 Rabe, F. 232  
 Rabe, P. 544  
 Rabow, S. 157, 313  
 Rabuteau 115, 209, 389, 396  
 Raether, M. 74, 75  
 Raimondi, C. 685  
 Raizis, G. W. 731  
 Ranken 709, 710  
 Râth, K. 830, 834  
 Ratz, H. 210  
 Räuber, A. 73  
 Rebsamen, A. 207  
 Redonnet, T. A. 809  
 Reed, C. J. 811  
 Regibus, de 189  
 Regnard 144  
 Regnauld, J. 103  
 Regnault 103  
 Rehbein 337  
 Rehns, J. 547  
 Reichert, E. 73, 80, 83, 123,  
 124, 142, 151, 213, 231,  
 232, 233, 234, 270, 286,  
 296, 309, 310, 345, 490,  
 656, 657  
 Reinecke 114  
 Reinicke, H. 158  
 Reis, F. 149  
 Reiß, A. 328  
 Remfrý 626, 694  
 Renshaw, R. R. 405  
 Réteossian 677  
 Retzlaw, K. 469  
 Reynold, W. C. 498  
 Reynolds 503  
 Richard 429  
 Richards, A. N. 375  
 Richardson, B. W. 62, 67,  
 73, 103, 105, 107  
 Richet, C. 110, 111  
 Richter, P. 651  
 Riedel, J. D. 580

Riedinger, J. 547  
 Ries, L. 548  
 Riesenthal 632  
 Rießer, O. 825, 827  
 Rieth, H. 71  
 Riehl, J. 702  
 Ringer 143, 494  
 Ringhartz, K. J. 435  
 Ritsert 524  
 Ritter, K. 544  
 Ritz 651  
 Roaf, H. 352  
 Robinson, A. 110  
 Roch, M. 651  
 Röder, H. 211  
 Rodhain 680, 708  
 Roemer, C. 131  
 Roethlisberger, P. 470  
 Rohde 543  
 Röhl, M. 662, 700  
 Rolle, J. 496  
 Romanovič, D. 107  
 Romensky, A. 106, 108,  
 223, 229  
 Römhald 131  
 Ronsse, J. 592, 595  
 Roos 660  
 Rosemann, R. 72  
 Rosenbaum 660  
 Rosenfeld 132  
 Rosenfeld, F. 311  
 Rosenheim, O. 350  
 Roth, G. B. 535  
 Röth, N. 366  
 Rothberger, J. 292  
 Rothermundt, M. 709, 743  
 Rothlin, E. 375  
 Rothmann\*682  
 Rotschy, A. 434, 436  
 Rotter, L. 469  
 Rovighi, G. H. 826  
 Row, R. 439  
 Rowntree, L. G. 709, 818  
 Ruh, H. 349  
 Rüsse Meyer 339.

## S

Saarbach 662  
 Sabath, S. 316, 327  
 Sacharoff, G. P. 381  
 Sachs, E. 114

Sachs, F. 654  
 Salant, W. 643, 807, 808,  
 826  
 Salkowski, E. 165, 166, 216,  
 277, 303  
 Salmon 680  
 Salvendi, H. 475, 476  
 Sanno, Y. 337, 682  
 Sansoni 141  
 Santesson, C. G. 10, 168,  
 169, 175, 392, 393, 399,  
 400, 401, 427, 439, 464,  
 465, 535, 567, 641  
 Sanzoni, L. 312  
 Sassen, H. 255  
 Sawton 405  
 Sazerac 744  
 Schadow, G. 142  
 Schaefer, G. L. 553  
 Schaeffer 541  
 Schäfer, E. A. 363  
 Schamberg, J. F. 731  
 Scharp, J. S. 294  
 Scheidemann, G. 286  
 Schenk, P. 375, 376  
 Scherbatschef, D. 115  
 Schiemann 541  
 Schiemann, O. 480, 482  
 Schild, D. 231, 680  
 Schiller, A. 502  
 Schilling, C. 700  
 Schlecht, H. 686  
 Schloßberger 443  
 Schmidt 632  
 Schmidt, E. 357, 409, 416,  
 500  
 Schmidt, E. W. 178  
 Schmidt, J. 223, 562  
 Schmiedeberg, O. 139, 404,  
 408, 409, 636, 642  
 Schmincke 101  
 Schneegans, A. 73, 80, 81,  
 82, 85, 97, 137  
 Schneider, P. 515  
 Schneiderlin 501  
 Schoeller, W. 727, 728, 729,  
 730, 731, 733, 734, 735,  
 737, 739, 740, 741, 742  
 Scholtow, A. 548  
 Scholtz, M. 395  
 Schotten, C. 457

Sohranth, W. 727, 728, 729,  
 730, 731, 733, 734, 735,  
 737, 739, 740, 741, 742  
 Schreiber 702  
 Schreiner, M. 257  
 Schröder, W. v. 262, 564,  
 570, 581, 585, 588, 589,  
 590, 594, 640, 646, 649,  
 650, 651, 654  
 Schroeder 649  
 Schröder, H. 691  
 Schröder, K. 536, 539, 567  
 Schubenko, G. 370  
 Schück, B. 294  
 Schultze, E. 92, 93, 116,  
 126, 134  
 Schultze, K. 134  
 Schulz, H. 171, 622, 668,  
 674, 677  
 Schulz, O. 216, 229  
 Schulz, R. 157  
 Schulze, E. 666  
 Schürmann, W. 709, 714  
 Schütz 177  
 Schütze, A. 574, 580  
 Schwalb, H. 242, 252  
 Schwartz 535, 702  
 Schwartz, A. 688  
 Schwartz, E. W. 807, 808  
 Secher, K. 535, 642  
 Séé, G. 428  
 Sehrwald, E. 69  
 Selige, A. 277  
 Seligman, E. 250  
 Semmler, F. W. 442  
 Serveaux 77, 78, 269  
 Seybold 177  
 Shiga, K. 347, 663  
 Shima 367  
 Siebel, W. 314, 317  
 Sierlich, N. 158  
 Simonson, E. 825  
 Slavu 367  
 Smirnow, G. 151  
 Smith 811, 812  
 Smith, H. W. 697, 708  
 Smith, M. J. 516, 541  
 Smith, W. J. 291  
 Snow 107  
 Soika, G. 154  
 Söll, J. 149, 150, 295

Sollmann, T. 223, 245, 527,  
543, 596, 597, 641, 671  
Soulter, H. 521  
Spencer, H. 718  
Spengler 225  
Spiegel, L. 316, 327  
Spiegelberg, H. 548  
Spieß, G. 479, 524  
Spineanu, G. D. 827  
Spiro, K. 78, 608  
Spragne 632  
Stackler 209  
Stadelmann, E. 345, 670  
Starkenstein, E. 98, 468,  
645, 653  
Stefanopoulo, G. J. 688  
Steiger, O. 114  
Steinauer, E. 116  
Steiner, O. 232  
Stella, H. de 500  
Stern, R. 380, 381, 823  
Sternheim, L. 147  
Steudel, H. 631  
Sticker, A. 681  
Stift 151  
Stilling, J. 329  
Stockmann, R. 245, 390,  
464, 465, 466, 472, 506,  
564, 567, 574, 582  
Stolnikow 182, 188, 209,  
568  
Stokvis, B. J. 286  
Stolzenberg 619  
Strakow 231  
Straßmann, F. 79  
Straßmann, P. 593  
Straub, W. 267  
Strauß, H. 322  
Stritt, W. 149  
Stroß, W. 821  
Strümpell, A. 536  
Stürmer, M. 525  
Stursberg, H. 131, 569  
Stutzer, A. 149, 150, 295  
St. Yves, R. 651  
Sugimoto, T. 432  
Swane, A. 292, 294  
Symes, W. L. 132  
Szubinski 238, 439, 440,  
456  
Szuman, L. 115.

## T

Tafel 647.  
Takeda, S. 134  
Takemura, M. 23  
Talqvist, C. W. 101  
Tappeiner, H. v. 112, 426,  
476, 549, 602, 603, 604  
Taubor 103, 105, 106  
Täuber, E. 528  
Taveau, R. de M. 283, 405,  
410, 411  
Taylor 708  
Terroine, E. 535  
Thiele 295  
Thielemann, R. 439  
Thierfelder, H. 81  
Thies, F. 367  
Thiroux 708  
Thomas 110  
Thomas, E. 584, 640  
Thomas, H. V. 679, 680  
Thompson 678, 708  
Thornton 479  
Tiemann 247  
Tillie, J. 400  
Todd, J. L. 677, 678, 680,  
684, 700  
Tollens, K. 176  
Toy 579  
Traube 541  
Traugott 185  
Treitenfeld 314  
Trendelenburg, P. 262, 285,  
488, 497, 501, 553, 589, 590  
Treupel, G. 315, 323, 324  
Trist 731  
Trolldenier 328  
Tugendreich, J. 541  
Tumaß, L. 487  
Tunncliff, F. W. 221, 350,  
428  
Turtschaninow, E. 174  
Tutin, F. 499  
Tweedy 494  
Tyrode, M. V. 297.

## U

Uhl, R. 726  
Uhlenhuth, P. 680, 708, 711,  
712, 713, 714  
Uhlmann, F. 319, 470, 472

Underhill, F. T. 366, 405  
Unterberger, S. 671  
Urstein 107  
Usohinski 151  
Uyeda, K. 123, 166.

## V

Vahlen, E. 343, 563, 564,  
578  
Valverde, J. 178  
Vamossy, Z. v. 313, 328  
Varrier-Jones, P. C. 554  
Velden, R. v. den 23, 134,  
135, 252, 255, 256, 716  
Verbrugge, R. 147, 230  
Vernon, H. M. 76, 80, 82, 88  
Verzar 76  
Veyrassat 436  
Vieth, H. 103, 219  
Vietinghoff-Scheel, E. v. 100  
Vignon, L. 343, 344  
Villejean, E. 103  
Villinger 106  
Vincent, S. 363  
Vinci, G. 454, 512, 515,  
558, 564  
Vitali, D. 677  
Vittinghof, G. 305  
Voegtlin, C. 697, 708  
Vogel, G. 119  
Vogel, S. 138  
Vohl 429  
Völkers 494  
Volkhardt, P. 421  
Vos, J. de 192  
Vulpian 396.

## W

Wachtel, C. 808  
Waddell, J. A. 513, 515,  
526, 528, 558  
Wagner 250  
Walke 235, 305  
Wallace 143  
Wallace, A. J. 11  
Waller 405  
Walpole, G. 282, 353, 356  
Walter, F. 200  
Wandel 176  
Warburg, O. 77, 140  
Waser, E. 384, 385, 823

- |                                |  |                            |
|--------------------------------|--|----------------------------|
| Wassermann 229                 | Wieland, H. 154, 812                                   | Wrede, F. 720              |
| Wassermann, A. v. 722          | Wigner, J. H. 145                                      | Wright, A. E. 541          |
| Wassermann, W. 722             | Wiki, B. 132, 353, 566, 599                            | Wünsche, F. 282, 289, 340. |
| Weber, S. 123, 537, 652        | Wilkinson, G. 535                                      |                            |
| Webster 105                    | Will, W. 146   | Y                          |
| Wechselmann 702                | Williams 597   | Yamanuchi 682.             |
| Wedekind, H. 150, 396          | Williams, J. W. 812                                    |                            |
| Weidel, E. 314                 | Willmanns, C. 80                                       | Z                          |
| Weintraud, W. 100, 471, 827    | Willstätter, R. 341, 503, 508                          | Zak, E. 364                |
| Weiß, J. 416                   | Winselmann 515   | Zanda, G. B. 634           |
| Weiß, R. 721                   | Winterberg, H. 433                                     | Zehner, W. 259, 463        |
| Weißenberg 69                  | Winterberg, J. 620                                     | Zeimer, K. 627             |
| Wellander 734                  | Winternitz 131   | Zeyneck, R. v. 656         |
| Wendelstadt, H. 330, 694, 700  | Winternitz, H. 564, 567                                | Ziegler, E. 170            |
| Wertheimer, T. 443             | Winternitz, R. 188                                     | Ziegler, P. 658            |
| White 381                      | Witkowski, L. 250                                      | Ziehen 131                 |
| Wichura, W. 830, 831, 832, 833 | Wittgenstein, H. 106                                   | Zieminski 489              |
| Wiecheren, H. 69               | Wohlgemuth 512   | Zoepffel, R. 103, 105      |
| Wiechowski 201                 | Woite 708  | Zorn 86                    |
| Wiedemann, C. 250              | Wolfenstein, E. 440, 451                               | Zuelzer, G. 827            |
|                                | Wolfenstein, R. 107, 115, 120, 121, 122, 440, 451, 496 | Zuntz, N. 110              |
|                                |  | Zur Mühlen, F. v. 607      |
|                                |  | Zwaardemaker, H. 75.       |



## Sachregister

## A

Abstrastol 209  
 Acetal 84, 95, 96  
 Acetaldehyd 87  
 Acetaldehydammoniak 285  
 Acetalmuskarin 826  
 Acetamid 124  
 Acetamidin 287  
 Acetaminooatropiniumbromid 498  
 p-Acetaminophenoläthanoläther 319  
 9-Acetamino-10-oxypheanthren 563  
 p-Acetaminophenolallyläther 319  
 p-Acetaminophenolamyläther 319  
 p-Acetaminophenoläthyläther 318  
 Acetaminophenolbenzoat 326  
 p-Acetaminophenolbenzoesäureester 317  
 p-Acetaminophenolmethyläther 318  
 p-Acetaminophenolpropyläther 319  
 p-Acetaminophenolsalizylsäureester 317  
 p-Acetaminophenoxyacetamid 320, 326  
 p-Acetamino- $\gamma$ -phenylchinaldin 550  
 Acetaminosalizylsäureäthyläther 328  
 Acetanilid 309  
 Acetanilidsalizylsäure 311  
 Acetarsanilsäure 683  
 Acetyltrimethylammoniumhydroxyd 417  
 Acetessigsäure 100  
 Aceton 91, 807  
 Acetonchloroform 107  
 Acetoncyanhydrin 149  
 Acetonitril 810  
 Acetonitrilatropiniumbromid 498  
 Acetonmuskarin 826  
 Acetophenon 197  
 Acetophenondisulfon 160  
 Acetophenonnorkodein 572  
 Acetophenonoxim 198  
 Acetopyrin 620  
 Acetoxim 93  
 3-Acetoxy-4-8-dimethoxyphenanthren-  
 9-karbonsäure 561  
 Acetylaminooantipyrin 611

Acetylaminomethylphenylarsinsäure 687  
 Acetylaminooxyphenylstibinsäure 712  
 Acetyl-*p*-aminophenetol 318  
 Acetylaminophenol 315  
 Acetylaminophenylarsinsäure 683  
 Acetylaminophenylstibinsäure 711  
 Acetyl- $\alpha$ -aminopyridin 438  
 Acetylaminotolylarsinsäure 687  
 Acetylanilidoessigsäure 311  
 Acetylanilin 309  
 Acetylanisidinsäure 688  
*N*-Acetyl-*p*-äthoxychinolin 548  
 Acetyl-*p*-äthoxyphenylurethan 327  
 Acetyläthylamin 284  
 Acetyläthylaminophenolacetat 326  
 Acetyläthylisoharnstoff 807  
 Acetyläthylurethan 140  
 Acetyl-atropin 496  
 Acetylcholin 406, 825  
*N*-Acetylcolcholinol 339  
*N*-Acetylcolcholinolmethyläther 340  
 Acetyldiäthylamin 284  
 Acetyldipropylamin 284  
 Acetylen 72  
 Acetylenkain 514  
 Acetylglykyl-*p*-phenetidin 322  
 Acetylguajakolsulfodiäthylamid 817  
 Acetylharnstoff 127  
 Acetylhomocholin 411  
*N*-Acetyljodcolcholinol 340  
 Acetylmethylphenylhydrazin 658  
 Acetylmethylurethan 140  
 Acetylmorphin 567  
 Acetylmorphinkohlensäureäthylester  
     569  
 Acetyl-*p*-oxyphenyläthylamin 377  
 Acetyl-*p*-oxyphenyläthylurethan 141  
 Acetyl-*p*-phenetidin 318  
 Acetyl-*o*-phenetidin 328  
 Acetylphenol 192  
 Acetylphenylhydrazin 658  
 Acetylphenylkarbazin 660

- Acetylphenylsulfokarbin 660  
 N-Acetylpiiperidin 451  
 Acetylpropionsäure 100  
 Acetylsalizylamid 213  
 Acetylsalizylsäure 202  
 Acetylsalizylsäuremethylester 212  
 Acetylsalizylsäure-p-phenetidin 323  
 Acetylskopolein 502  
 Acetylsulfaminsäure 313  
 Acetylsulfanilsäurediäthylamid 817  
 N-Acetyltetrahydronaphthobenzylamin 824  
 Acetylthallin 547  
 Acetylthioharnstoff 297  
 Acetyltoluidin 310  
 Acetyltropin 493  
 Acetyltropyltropin 496  
 Adalin 135  
 Adamon 212, 216  
 Adenin 652  
 Adrenalin 363  
 Adrenalin 369  
 Afridol 733  
 Agathin 660  
 Agurin 649  
 Akoin 528  
 Akridin 475  
 Akridingelb 477  
 Akridiniumbasen 478  
 Akridiniumgelb 480  
 Akridinsäure 468  
 Akridon 478  
 Akrolein 89  
 Akrylsäure 100  
 Aldehyd 85  
 Aldehydammoniak 285  
 Aldehydsäuren 98  
 Aldol 90  
 Aldosen 90  
 Aldoxime 90, 256  
 Alizarin 219  
 Alizarinblau 219  
 Alizarinbordeaux 219  
 Alkohole (aliphatische) 72, 806  
 Alkoholnitrile 148  
 Alkyldimethylaminopropanol 516  
 Alkylnitramin 286  
 Alkyloxyphenylguanidin 528  
 Alkylphosphinsäuren 669  
 Alkylstibinsäuren 710  
 Allantoin 654  
 Allen 71  
 Allokain 518  
 Allylacetophenontrisulfon 162  
 Allylaldehyd 89  
 Allylalkohol 83  
 Allylamin 281, 283  
 Allylanilin 305  
 4-Allylantipyrin 612  
 Allylthioharnstoff 298  
 N-Allyldihydronorkodein 573  
 Allyl-o-dioxybenzolmethylenäther 189  
 Allyl-o-dioxybenzolmethylether 183  
 Allylen 72  
 Allylessigsäure 100  
 Allylformiat 121  
 Allylharnstoff 137  
 Allylisopropylbarbitursäure 132  
 Allyljodid 118  
 Allylmorphinmethin 576  
 N-Allynorkodein 573  
 p-Allyloxyphenylkarbamid 328  
 p-Allyloxyphenylthiokarbamid 328  
 Allylphenol 179  
 Allylphenylthioharnstoff 300  
 Allylpiperidin 443  
 Allylpyridin 429  
 Allylsaccharin 818  
 Allylsenfö 156  
 Allyltetraoxybenzol 191  
 Allyltheobromin 651  
 Allylthioharnstoff 297  
 p-Allyltolylsulfon 813  
 Allyltrimethylammoniumhydroxyd 416  
 Alpin 517  
 Amarin 215, 628  
 Ameisensäureäthylester 120  
 Ameisensäuremethylester 120  
 Amidine 287  
 Amidoäthylsulfosäure 166  
 Amidol 344  
 Amine 277  
 Aminoacetal 285  
 Aminoacetamid 287  
 Aminoaceto-p-phenetidin 323  
 Aminoacetophenon 332, 352  
 Aminoalkohole 285  
 2-Amino-0-aminophenylakridin 477  
 Aminoanissäureester 520  
 Aminoantipyrin 607, 609, 610  
 Aminoäthylglyoxalin 626  
 p-Aminobenzoessäureamylester 525

- p-Aminobenzoessäureäthylester 523  
 p-Aminobenzoessäure-N-n-butylamino-  
 propanolester 835  
 p-Aminobenzoessäurebutylester 525  
 p-Aminobenzoessäurediäthylaminoäthyl-  
 ester 526  
 p-Aminobenzoessäure-N-diäthylamino-  
 propanolester 834  
 p-Aminobenzoessäure-N-diäthylleuzinol-  
 ester 835  
 p-Aminobenzoessäuredi-n-butylamino-  
 äthylester 527  
 p-Aminobenzoessäuredi-n-butylamino-  
 propylester 527  
 p-Aminobenzoessäure-N-dimethylleuzinol-  
 ester 835  
 p-Aminobenzoessäure-N-dipropylleuzinol-  
 ester 835  
 p-Aminobenzoessäureisobutylester 525  
 p-Aminobenzoessäureisopropylester 525  
 Aminobenzoessäuren 303  
 p-Aminobenzoessäure-2-piperidylleuzinol-  
 ester 836  
 p-Aminobenzoessäurepropylester 524  
 Aminobenzol 301  
 Aminochlorphenylstibinoxyd 713  
 Aminochlorphenylstibinsäure 712  
 Aminocyannormorphen 571  
 Aminodiazobenzol 665  
 Aminodinitrophenol 305  
 Aminodioxyarsenobenzol 837  
 Aminodioxybenzoessäureester 520  
 Aminodiphenyl 232, 303  
 Aminoekkein 833  
 Aminoform 349  
 Aminoguanazol 634  
 Aminoguanidin 295, 656  
 Aminohexylalkohol 459  
 2-Amino-1-isohexylalkohol 835  
 Aminokampfer 335, 822  
 Aminokresotinsäureester 520  
 3-Amino-6-methyl-9-aminophenyl-  
 akridin 477  
 Aminomethylglyoxalin 626  
 α-Aminomethylhydrinden 373  
 Aminomethylphenylarsinsäure 687  
 Aminonaphtholkarbonsäureester 520  
 Aminonorkodein 573  
 Aminooxybenzoessäure 394  
 Aminooxybenzoessäureester 520  
 Aminooxybenzoessäuremethylester 520, 521  
 9-Amino-10-oxyphenanthren 563  
 Aminooxyphenylarsinsäure 687  
 Aminooxyphenylstibinsäure 712  
 Aminooxypurin 652  
 6-Amino-2-oxypyrimidin 630  
 Aminooxytoluylsäureester 520  
 Aminophenanthren 562  
 Aminophenazin 638  
 Aminophenol 314  
 o-Aminophenoxylessigsäureamid-p-karbon-  
 säuremethylester 531  
 p-Aminophenylallyläther 316  
 p-Aminophenylamyläther 316  
 Aminophenylarsendijodid 690  
 Aminophenylarsenoxyd 696  
 Aminophenylarsensquisulfid 699  
 Aminophenylarsensulfür 698  
 Aminophenylarsentetrajodid 699  
 Aminophenylarsinjodid 676  
 Aminophenylarsinsäure 679, 682  
 Aminophenylarsintetrajodid 676  
 p-Aminophenyläthylamin 372  
 p-Aminophenylbenzyläther 316  
 p-Amino-γ-phenylchinaldin 550  
 Aminophenylchinolinkarbonsäure 828  
 p-Aminophenylisobutyläther 316  
 Aminophenylkakodylsäure 693  
 Aminophenylkarbaminsäurediäthylamino-  
 äthanolester 291, 519  
 p-Aminophenylpropyläther 316  
 Aminophenylstibinsäure 710  
 Aminophenylsulfarsinsäure 695  
 Aminophenylsulfosäure 304  
 Aminophthalsäurediäthylester 524  
 γ-Aminopropylglyoxalin 626  
 Aminoprotokatechusäureester 520  
 Aminopurin 652  
 Aminopyridin 437, 529  
 Aminosalizylsäure 304, 531  
 Aminosalizylsäuremethylester 520, 521  
 Aminosäuren 288  
 Aminostibiobenzol 713  
 Aminosulfonal 164  
 3-Aminotropin 505  
 Aminotoluylsäure 687  
 Aminourethanophenylstibinsäure 712  
 Aminovanillinsäureester 520  
 Aminozimtsäuremethylester 525  
 Ammoniumbasen 286  
 Ammoniumjodid 388  
 Amphotropin 349

- Amygdalyl-N-methyltetramethyl-  
   oxypiperidin 503  
 Amygdophenin 322  
 Amylalkohol 78-77  
 Amylalkohol (tertiärer) 81  
 Amylamin 279  
 Amylanilin 305  
 Amyloholin 414  
 Amylen 72  
 Amylenchloral 111  
 Amylenhydrat 82, 140  
 Amylchlorid 107  
 Amylharnstoff 138  
 Amylmerkaptan 154  
 Amylnitrit 144  
 p-Amyloxyphenylthiokarbamid 828  
 Amilphenacetin 321  
 Amylschwefelsäure 166  
 Analgen 548  
 Anästhesin 524  
 Anesin 107  
 Aneson 107  
 Anhydroekgoninester 507  
 Anhydromethylenzitronen-säure 87  
 Anhydromuskarin 410, 825  
 Anilidoessigsäure 288, 311  
 Anilin 301  
 Anilinantimonyltartrat 708  
 Anilinblau 330  
 Anilinkohlensäureäthylester 311  
 Anilipyrin 620  
 Anilopyrin 616  
 Aniodol 86  
 Anisaldehyd 196  
 p-Anisidin 316  
 Anisidinarsinsäure 689  
 Anisol 185  
 p-Anisolalkohol 195  
 p-Anisolharnstoff 327  
 Anissäure 202  
 Anissäureamid 213  
 Anisylanilid 310  
 Anisylcholin 408  
 Anisylstibinsäure 712  
 Anthracen 172  
 Anthrachinon 218  
 Anthrachinonarsinsäure 693  
 Anthracylamin 335  
 Anthracylhydrazin 662  
 Anthragallol 219  
 Anthrakochochinol 474  
 Anthranilsäure 303  
 Anthranole 180  
 Anthrapurpurin 219, 220  
 Anthrapurpurindiacetat 220  
 Anthrapurpurindiäthylkarbonat 220  
 Anthrapurpurinsulfosäure 220  
 Anthrarobin 185  
 Antifebrin 309, 528  
 Antimonsalze 708  
 Antimonthioglykolsäure 709  
 Antimonthioglykolsäuremethylester 709  
 Antimonthioglykolsäuretetramid 709  
 Antimonwasserstoff 707  
 Antimonylbrenzkatechin 714  
 Antimonylpyrogallol 714  
 Antiosin 228  
 Antipyrin 606  
 [3]-Antipyrin 615  
 Antipyrinsalizylat 620  
 Antipyryliminopyrazol 618  
 Antithermin 669  
 Apentol 222  
 Apfelsäure 807  
 Apiol 191  
 Apotropin 493  
 Apokodein 579  
 Apokodeinium 580  
 Apolysin 323  
 Apomorphin 577  
 Apomorphinium 680  
 Aponal 140  
 Aposepinchlorid 414  
 Aposkopolamin 503  
 Aquopentamminmetallsalze 399  
 Arabinochloralose 111  
 Arekaidin 452  
 Arekain 452  
 Arekolin 452  
 Argentol 473  
 Arginin 296  
 Argoflavin 480  
 Aristochin 532  
 Aristol 228  
 Arrhenal 677  
 Arrhenalate 677  
 Arsacetin 683  
 Arsanilsäure 679  
 Arsenige Säure 671  
 Arsenobenzoessäure 705  
 Arseno-N-methylaminoessigsäure 701  
 Arsenophenol 701

- Arsenophenylglycin 700  
 Arsenophenyl oxyessigsäure 701  
 Arsenophenylthioglykolsäure 701  
 Arsenoxyde 673, 695  
 Arsensäure 673  
 Arsenwasserstoff 670  
 Arsinchlorid 836  
 Arsinecyanid 676, 836  
 Arsine 673, 674  
 Arsinoxyde 695  
 Arsinrhodanid 676  
 Arsinsäuren 673  
 Arsoniumbasen 396, 674, 676  
 Arsphenamin 702  
 Arsylene 837  
 Artemisin 265  
 Arylamin 301  
 Asaprol 209  
 Asparagin 287  
 Aspirin 202  
 Asurol 735  
 Äthan 68  
 Äthenylamidin 287  
 Äthenyltrichlorid 106  
 Äther 93  
 Äthernitrile 149  
 Äthoxyallophanester 809  
 Äthoxybarbitursäure 809  
 Äthoxykoffein 528, 646, 651  
 Äthoxymethyluraol 810  
 p-Äthoxyphenylaminomethansulfosäure 325  
 p-Äthoxyphenylkarbaminsäurediäthyl-  
 aminoäthanolester 290, 518  
 Äthoxyphenylsemikarbazid 661  
 p-Äthoxyphenylurethan 327  
 Äthoxysalizylsäureamid 214  
 p-Äthoxysuccinylanilinsäure 326  
 p-Äthoxytartranilsäure 326  
 p-Äthylacetaminophenol 316  
 Äthylaldehyd 87  
 Äthylalloxim 286  
 Äthylalkohol 73, 77  
 N-Äthylallylkoniniumjodid 395  
 Äthylamin 279  
 Äthylanilin 305  
 Äthylarsenoxyd 696  
 Äthyläther 94  
 Äthylbenzamid 214  
 Äthylbenzol 170  
 Äthylbenzolsulfamid 816  
 N-Äthylbenzylkonhydriniumjodid 395  
 Äthylbenzylkoniniumjodid 392, 395  
 Äthylbromid 114  
 Äthylchlorarsin 675  
 Äthylchlorid 105  
 Äthylcholin 413  
 Äthylidioxymethylenatophan 470  
 Äthylidisulfokohlensäure 153  
 Äthylen 71  
 Äthylenchlorhydrin 106  
 Äthylenchlorid 105  
 Äthylendiamin 340  
 Äthylendiaminantimonyltartrat 708  
 Äthylendibromid 115  
 Äthylendijodid 118  
 Äthylendimethyläther 95  
 Äthylendisulfon 156  
 Äthylendisulfosäure 166  
 Äthylenimin 418  
 Äthylenglykol 83, 84  
 Äthylenoxyd 268  
 Äthylenphenylhydrazin 659  
 Äthylenphenylhydrazinbernsteinsäure 659  
 Äthylenthioharnstoff 297  
 Äthylglykolsäuremethylester 245  
 Äthylharnstoff 137  
 Äthylhydrazin 655  
 α-Äthylhydrokotarnin 594  
 Äthylhydrokuproin 541  
 Äthylidenacetonttrisulfon 161  
 Äthylidenchlorid 105  
 Äthylidendiäthyläther 95, 96  
 Äthylidendiäthylsulfon 157  
 Äthylidendimethyläther 95, 96  
 Äthylidendimethylsulfon 157  
 Äthylidenglykol 83  
 Äthylimidazol 621  
 Äthylisocyanid 150  
 Äthylisoharnstoff 809  
 Äthylisonitrosoacetonttrisulfon 164  
 Äthyljodid 118  
 Äthylkampfer 256  
 Äthylkarbaminsäureäthylester 141  
 Äthylkarbamid 151  
 Äthylkokain 507  
 N-Äthylkonin 450  
 Äthylmalonsäuretrichlorbutylester 121  
 Äthylmethylxanthin 650  
 Äthylnikotiniumsulfat 392  
 N-Äthylnormkodein 572  
 N-Äthylnormmorphin 571  
 Äthylparaxanthin 651

Äthylphenacetin 320  
 Äthylphenol 177  
 Äthylphenyläther 185  
 Äthylphenylhydrazin 657  
 Äthylphenylkarbaminsäure-diäthylamino-  
   äthanolester 518  
 Äthylpinakon 85  
 Äthylpiperidin 440  
 Äthylpiperidylalkin 442  
 Äthylpropylacetäthylamid 126  
 Äthylpropylketon 92  
 Äthylpropylketoxim 93  
 Äthylpropylmalonylharnstoff 129  
 Äthylpyridin 429  
 Äthylquecksilberchlorid 726, 728  
 Äthylquecksilberhydroxyd 728  
 Äthylrosanilin 330  
 Äthylsaligenin 815  
 Äthylsalizylamid 214  
 Äthylschwefelsäure 166  
 Äthylstibinjodid 710  
 Äthylstibinoxyd 710  
 Äthylstrychniniumsulfat 392  
 Äthylsulfat 123  
 Äthylsulfondiphenylpropanon 163  
 Äthylsulfon-p-phenetidid 3.8  
 Äthylsulfonsulfonal 159  
 Äthylsulfosäure 165  
 Äthyltheobromin 651  
 Äthylthioharnstoff 296  
 N-Äthyl- $\alpha$ - $\beta$ - $\gamma$ -trihydro-o-oxy-  
   chinolin 548  
 Äthylurethan 139, 140  
 Äthylviolett 330  
 Atochinol 470  
 Atophan 469, 827  
 Atophanglykokolläthylester 827  
 Atoxyl 679  
 Atrolaktylsäure 494  
 Atrolaktyltropein 494  
 Atropamin 493  
 Atropasäure 493  
 Atropin 485, 486  
 Atropinumsalze 498  
 Atropinumschwefelsäure 498  
 Aunidalin 228  
 Azinpurin 654  
 Azobenzol 662  
 Azogrün 331  
 Azole 426  
 Azooxybenzol 602

**B**

Barbitursäure 128  
 Barutin 649  
 Benzacetin 323  
 Benzalaminoguanidin 295  
 Benzaldehyd 195  
 Benzaldesoxybenzoin 163  
 Benzaldoxim 286  
 Benzalpropiofenon 163  
 Benzamid 213  
 Benzamidin 287  
 Benzaminosemikarbazid 661  
 Benzanilid 310  
 Benzarsinsäure 690  
 Benzbetain 308, 410  
 Benzidin 346  
 Benzendisulfosäure 346  
 Benzimidazol 627  
 Benzochinon 217  
 Benzoessäure 199  
 Benzoessäureäthylester 209  
 Benzoessäuremethylester 209  
 Benzoessäureoselenonimid 721  
 Benzoessäuresulfimid 216  
 Benzofuran 270  
 Benzojodhydrin 716  
 Benzol 168  
 Benzoldisulfodiäthylamid 817  
 Benzolsulfamid 816  
 Benzolsulfodiäthylamid 816  
 Benzolsulfodimethylamid 816  
 Benzolsulfomethylamid 816  
 Benzolsulfonaminophenylstibinsäure 712  
 Benzolsulfonaminostibiobenzol 714  
 Benzolsulfosäure 208  
 Benzonitril 230  
 Benzophenon 198  
 Benzophenondisulfon 160  
 Benzopyrazol 621  
 Benzopyrimidin 631  
 Benzopyron 271  
 Benzosalin 212  
 Benzosol 186  
 Benzothiofen 274  
 Benzoyläthylaminomethylphenyläthyl-  
   karbinol 518  
 N-Benzoyl-p-äthoxychinolin 548  
 N-Benzoyl-p-aminosalizylsäuremethylester 531  
 Benzoylanilin 310  
 Benzoylchinolyl- $\beta$ -milchsäureester 528

- Benzoyloholin 407  
 N-Benzoylcolchicinsäureanhydrid 339  
 Benzoyldiäthylamin 284  
 Benzoyldimethylaminodimethyläthyl-  
 karbinol 516  
 Benzoyl-N-dimethylpropanol 833  
 Benzoylekgonin 506  
 Benzoylekgoninnitril 503  
 Benzoylglyoxalin 627  
 Benzoylharnstoff 215, 532  
 Benzoylhomocholin 411, 412  
 Benzoylhomotropin 832  
 Benzoyl- $\beta$ -hydroxytetramethylpyrro-  
 lidin 515  
 Benzoylisoharnstoff 809  
 Benzoylkarbinol 198  
 Benzoylkodein 565  
 Benzoyl-N-methyltriacetonalkaminkarbon-  
 säuremethylester 512  
 Benzoylmorphin 563  
 Benzoyl-N-oxyäthylnortropidin 832  
 p-Benzoyl-m-oxyntrobenzoesäureester 528  
 Benzoyl-N-oxypropylnorekgonidinester 831  
 Benzoyl-N-oxypropylnorekgoninester 831  
 Benzoyl-N-oxypropylnortropan 832  
 Benzoylphenylarsinsäure 684  
 Benzoylphenylhydrazin 659  
 Benzoylsalizylsäuremethylester 212  
 Benzoylskopolein 102  
 Benzoyltetramethyldiaminoäthylkarbinol 516  
 Benzoyl-p-toluolsulfosäureamid 532  
 Benzoyl-trans-vinyldiacetonalkamin 514  
 N-Benzoyltrimethylcolchicinsäuremethyl-  
 äther 339  
 Benzoyl- $\psi$ -tropein 506  
 Benzoylvinyldiacetonalkamin 514  
 Benzoylvinyldiacetonalkaminkarbonsäure-  
 methylester 514  
 Benzylacetat 815  
 Benzylaldehyd 195  
 Benzylalkohol 194, 813  
 Benzylamin 287  
 Benzylamin 350, 351  
 Benzylanilin 307  
 Benzylbenzoat 815  
 Benzylbromid 224  
 Benzylcyanid 230  
 Benzylidendiacetamid 215  
 Benzylidendiformamid 215  
 Benzylidendiureid 215  
 Benzyljodid 224  
 Benzylkampfer 821  
 Benzylkarbaminsäureäthylaminoäthanolester  
 291, 519  
 Benzylnorkodein 572  
 p-Benzoyloxyphenylkarbamid 328  
 $\alpha$ -Benzylphenylallylmethylammoniumjodid  
 396  
 Berberin 556, 596  
 Bernsteinsäure 99, 807  
 Betain 410  
 Betainchlorid 410  
 Betol 211  
 Bihydro-1-menthonisoxim 461  
 Bis( $\beta$ -äthylmerkaptoläthyl)sulfid 812  
 Bis( $\beta$ -äthylmerkaptoläthyl)sulfon 812  
 Bisaminophenylarsinsäure 693  
 Bisaminotoluylarsinsäure 693  
 Bisantipyrylpiperazin 619  
 Bis( $\beta$ -butylmerkaptoläthyl)sulfon 812  
 Bis( $\beta$ -chloräthyl)sulfon 812  
 Bis( $\beta$ -chloräthyl)sulfoxyd 812  
 Bis( $\beta$ -isobutylmerkaptoläthyl)sulfon 812  
 Bis( $\beta$ -jodäthyl)sulfon 812  
 Bis( $\beta$ -jodäthyl)sulfoxyd 812  
 Bismarekbraun 664  
 Bisphenole 179  
 Bis( $\beta$ -phenoxyäthyl)sulfid 812  
 Bis( $\beta$ -phenoxyäthyl)sulfon 812  
 Bis( $\beta$ -phenylmerkaptoläthyl)sulfid 812  
 Bis(propylmerkaptoläthyl)sulfon 812  
 Bis( $\beta$ -thioäthyl)acetat 812  
 Blausäure 146  
 Bleitriäthyl 725, 726  
 Borneol 244  
 Bornylamin 336  
 Bornylval 123, 246  
 Boroverdin 349  
 Borsäureborneolester 246  
 Borsäurementholester 246  
 Brassidinsäure 101  
 Brechweinstein 707  
 Brenzkatechin 181  
 Brenzkatechinmonoacetsäure 813  
 Brenzschleimsäure 270  
 Brenztraubensäuretrichlorbutylester 121  
 Brillantgrün 330  
 Brillantphosphinhydrat 480  
 Bromaceton 116  
 Bromäthyl 114  
 $\beta$ -Bromäthylbutylsulfid 812  
 Bromäthylen 115

- Bromäthylpropylacetamid 134  
 Bromalhydrat 115  
 Bromalin 350  
 Bromaminophenylarsinsäure 689  
 Brombenzoesäure 228  
 Brombenzol 223  
 Brombuttersäureamid 136  
 Brombutyrylharnstoff 136  
 Bromcyan 150  
 Bromdiäthylacetamid 134  
 Bromdiäthylacetylharnstoff 135  
 Bromdiäthyllessigsäureborneolester 246  
 Bromdiäthyllessigsäurementholester 246  
 Bromdimethylaminophenol 306  
 Bromdimethylanilin 306  
 Bromdimethyltoluidin 306  
 Bromdipropylacetamid 134  
 Bromessigsäuremethylester 116  
 Bromhydrozimsäureborneolester 246  
 Bromhydrozimsäureisborneolester 246  
 $\alpha$ -Bromisobuttersäureamid 136  
 $\alpha$ -Bromisobutyrylharnstoff 135  
 $\alpha$ -Bromisokapronylcholin 407  
 $\alpha$ -Bromisovaleriansäureamid 134  
 Bromisovaleriansäureborneolester 123, 246  
 Bromisovaleriansäurementholester 245  
 $\alpha$ -Bromisovalerianylharnstoff 134, 136  
 Bromisovalerylharnstoff 809  
 $\alpha$ -Bromisovaleryl-p-phenetidin 923  
 $\alpha$ -Brommethyläthylacetylharnstoff 135  
 Brommorphin 569  
 Bromnitrokampfer 821  
 Bromochinal 553  
 Bromoform 114  
 Bromol 225  
 Bromphananthrenchinonsulfosäure 223, 561  
 Bromphenol 224  
 Bromphenylsemikarbazid 661  
 Bromphenylstibinsäure 713  
 Bromquecksilberbenzoesäure 739  
 Bromquecksilbersalizylsäure 739  
 Bromthymotinipiperidid 446, 449  
 Bromural 135  
 Bromzimsäureborneolester 246  
 Brucin 555  
 Bulbokapnin 600  
 Butylalkohol 73-77, 80  
 Butylalkohol (sekundärer) 81  
 Butylalkohol (tertiärer) 81  
 Butylamin 279, 821  
 Butylaminoantimonyltartrat 703  
 Butylbenzylkoniniumjodid 392, 395  
 Butylohloral 112  
 Butylchlorid 107  
 Butyldiäthylamin 284  
 Butylen 71  
 Butylharnstoff 137  
 Butylmerkaptan 154  
 Butylnitrit 144  
 Butylphenacetin 321  
 Butylurethan 140  
 Butyn 835  
 Butyrylamid 124  
 Butyrylaminophenol 315  
 Butyrylaminophenylarsinsäure 684  
 Butyrylcholin 407  
 Butyryldipropylamin 284  
 Camphoglukuronsäure 260  
 Carbazol 332  
 Carvakrylmethylenpiperidid 418  
 Chelidonsäure 271  
 Chinaldin 465, 549  
 Chinamylin 538  
 Chinaphenin 324, 552  
 Chinaseptol 473  
 Chinaseptolsilber 473  
 Chinasäure 240  
 Chinasäureanilid 310  
 Chinäthylin 538  
 Chinazin 632  
 Chinazolin 631, 632  
 Chinen 542, 836  
 Chineonal 131  
 Chinoin 542  
 Chinidin 536  
 Chinikladin 533  
 Chininantimonyltartrat 708  
 Chininharnstoff 553  
 Chininkohlensäureäthylester 552  
 Chininkohlensäurephenetidin 324, 552  
 Chininon 542  
 Chininsalizylsäureester 553  
 Chininsäure 468  
 Chinizarin 219  
 Chinolin 399, 464  
 Chinolinbenzkarbonsäure 468  
 Chinolindikarbonsäure 468  
 Chinoliniumhalogenid 472  
 Chinolinkarbonsäure 468  
 Chinolinkarbonsäureester 523



- Chinolinmethylhalogenid 472  
 Chinolinsäure 437  
 2-Chinolyläthylamin 374  
 Chinolylpyridin 431  
 Chinon 217  
 Chinonimin 231  
 Chinopyrin 620  
 Chinosol 473  
 Chinoxalin 632  
 Chinpropylin 538  
 Chitenin 540, 836  
 Chiteninäthylester 540  
 Chloraceton 113  
 Chloracetylaminophenylarsinsäure 684  
 Chloral 108, 109  
 Chloralaceton 112  
 Chloralacetophenol 198  
 Chloralacetophenon 112  
 Chloralalkoholat 110  
 Chloralamid 110  
 Chloralantipyryn 111  
 Chloralbenazamid 213  
 Chloralcyanhydrat 112  
 Chloralcyanhydrin 810  
 Chloralformamid 110  
 Chloralhydrat 108, 109  
 Chloralimid 112  
 Chloralose 110  
 Chloralurethan 112  
 Chlorameisensäureester 113  
 Chloraminophenylarsinsäure 689  
 Chloran 111  
 Chloranil 229  
 Chloranilsäure 229  
 Chlorarsenobehenolsäure 706  
 Chloräthyl 105  
 Chloräthylalkohol 107  
 Chloräthylenchlorid 105  
 $\beta$ -Chloräthylenimidazol 624  
 Chlorbenzoesäure 228  
 Chlorbehzol 223  
 Chlore cyan 150  
 Chloreton 107  
 $\gamma$ -Chlor- $\beta$ -homoäthylcholin 413  
 $\gamma$ -Chlor- $\beta$ -homocholin 412  
 $\gamma$ -Chlor- $\beta$ -homopropylcholin 413  
 $\alpha$ -Chlorisovalerianylharnstoff 136  
 Chlorjodbenzoesäureglycerinester 716  
 Chlorkoffein 654  
 Chlormethyl 103  
 Chlormethylalkohol 107  
 $\beta$ -Chlormethylimidazol 623  
 Chlormorphin 569  
 Chloroform 103, 808  
 Chlorokodeid 574  
 Chloromorphid 573  
 Chloropentamminmetallsalze 399  
 Chloroxaläthylin 624  
 Chloroxalmethylin 623  
 Chlorphenol 224, 227, 529  
 Chlorpikrin 142  
 Chlorpropenyloxyd 108  
 Chlorpropylalkohol 107  
 Chlorquecksilberbenzoesäure 739  
 Chlorsalol 227, 229  
 Chlorschwefelsäureäthylester 123  
 Chlorschwefelsäuremethylester 123  
 Chloräthyl 106  
 Cholin 405  
 Cholinäthyläther 409  
 Cholumbamin 600  
 Chromammoniak 397  
 Chromblau 331  
 Chromosantonin 264  
 Chromviolett 331  
 Chrysanilin 477, 552  
 Chrysarobin 185  
 Chrysarobinperacetat 193  
 Chrysarobintetraacetat 193  
 Chrysarobintriacetat 193  
 Chrysoidin 664  
 Chrysophansäure 218, 219  
 Cinchen 542, 836  
 Cinchomeronsäure 437  
 Cinchonamin 537, 539  
 Cinchonidin 544  
 Cinchonin 536  
 Cinchoninon 542  
 Cinchoninsäure 463  
 Cinchophen 469  
 Cinchotenin 836  
 Cinchotin 537, 539  
 Cinchotoxin 544  
 Cinnamoyldiäthylamin 185  
 Cinnamoyl-p-oxyphenylharnstoff 212  
 Cinnamylcholin 408  
 Cinnamylguajakolester 207  
 Cinnamylkocain 508  
 Cinnamyl-m-kresol 207  
 Cinnamylskopolein 502  
 Citarin 87

Citral 90, 260  
 Citronensäure 100, 808  
 Colchicin 338  
 Colchicinamid 339  
 Colchicin 336  
 Colchinolmethylether 340  
 Conchinin 536  
 Coryfin 245  
 Cosaprin 313  
 Cyan 148  
 Cyanal 148  
 Cyanamid 149  
 Cyanäthol 151  
 Cyanessigsäure 148, 150  
 Cyangas 148  
 Cyanide 147  
 Cyanidin 634  
 Cyanin 219  
 Cyankoffein 654  
 Cyankohlensäuremethylester 150  
 $\alpha$ -Cyan- $\alpha$ -milchsäure 150  
 Cyanogen 148  
 Cyanquecksilberbenzoesäure 730  
 Cyansäure 151  
 Cyansäureäthylester 151  
 Cyanursäure 151  
 Cyanwasserstoff 146  
 Cystamin 349  
 Cytisin 584  
 Cytosin 630

## D

Dehydrochinin 539  
 Dehydromorphin 570  
 Dehydromorphindimethylether 581  
 Dekahydrochinolin 473  
 Dekahydronaphthalin 239  
 Dekahydrophenanthren 239  
 Desmetroposantonin 263, 264  
 Desoxykoffein 638, 647  
 Desoxystrychnin 554  
 Desoxytheobromin 637, 647  
 Diacetphenetidin 324  
 Diacetylaminophenol 315  
 Diacetyl-p-aminosalizylsäuremethylester 531  
 Diacetyldihydromorphin 569  
 Diacetyldiphenyläthylendiamin 314  
 Diacetylmorphin 567  
 Diacetylphenylhydrazin 657  
 Diacetylrufigallussäure 220  
 Diacetyltannin 205

Diacetin 120  
 Dial 132, 809  
 Dialacetin 132, 318  
 Diallylmanolylharnstoff 129  
 Diallylmorphimethin 576  
 Diamid 655  
 Diaminoacetone 342  
 Diaminoarsenobenzol 700  
 3-6-Diaminoakridinchlorid 476  
 Diaminodimethyldiphenyl 317  
 Diaminodioxyarsenobenzoldikarbonsäure 705  
 Diaminodioxy-pentamethylendiamin 341  
 Diaminodiphenyl 346  
 Diaminodiphenylarsenoxyd 698  
 Diaminodiphenylarsinsäure 693  
 Diaminodiphenylmethan 348  
 3-6-Diamino-10-methylakridiniumchlorid 470  
 Diaminooxyarsenostibiobenzol 714  
 Diaminooxychlorarsenostibiobenzol 714  
 3-5-Diamino-4-oxyphenyläthylamin 372  
 2-4-Diamino-6-oxy-pyrimidin 631  
 Diaminophenol 344  
 Diaminophenylakridin 477  
 Diaminophenylarsinsäure 690  
 Diaminoselenopyronin 721  
 Diaminosulfobenzol 718  
 Diaminozimtsäuremethylesterdiäthylglykoly-lamidin 528  
 Diammine 309  
 Diamylarsin 674  
 Diamyloyanamid 811  
 Diamylharnstoff 138  
 Dianisidin 348  
 Diaphterin 473  
 Diaphtol 473  
 Diarsenophenylpropionsäure 705  
 Diaspirin 203  
 Diäthoxydiphenyläthylendiamin 523  
 Diäthylacetamid 126  
 Diäthylacetylharnstoff 127  
 Diäthylether 94  
 Diäthylamin 132, 280, 282  
 Diäthylaminoacetonnitril 810  
 Diäthylaminoacetonnitriljodmethylester 810  
 Diäthylaminoantipyrin 609  
 Diäthylaminoessigsäuretrichlorbutylester 122  
 Diäthylaminoisovaleriansäuretrichlorbutylester 122  
 Diäthylaminokodein 574

- Diäthylaminomilchsäurenitril 810  
 Diäthylaminomilchsäurenitriljodmethylerat 810  
 Diäthylaminophenyllessigsäurenitril 230  
 Diäthylanilin 306  
 Diäthylarsin 374  
 Diäthylbarbitursäure 130  
 Diäthylbenzamid 214  
 Diäthyldihydrochinin 539  
 Diäthylcyanamid 811  
 Diäthylendiimin 632  
 Diäthyllessigsäure 97  
 Diäthylglykokoll-p- amino-o-oxybenzoesäuremethylester 523  
 Diäthylglykokollguajakol 186  
 Diäthylglykokoly-p- toluolsulfosäureamid 532  
 Diäthylglykolsäure 98  
 Diäthylglykolylharnstoff 127  
 Diäthylharnstoff 137  
 Diäthylhydantoin 127  
 Diäthylketon 91, 92  
 Diäthylketoxim 93  
 Dyäthyllophin 215  
 Diäthylmalonsäure 99  
 Diäthylmalonsäureamid 126  
 Diäthylmalonsäuretrichlorbutylester 121  
 Diäthylmalonsäureureid 130  
 Diäthylmalonylharnstoff 128, 130  
 Diäthylmalonylthioharnstoff 130  
 Diäthyl-N-methylmalonylharnstoff 130  
 Diäthyl-p-phenylendiamin 344  
 Diäthylsalizylamid 214  
 Diäthylsulfid 154  
 Diäthylsulfon 156  
 Diäthylsulfonacetäthyllessigester 163  
 Diäthylsulfonacetessigester 163  
 Diäthylsulfonäthylmethan 157  
 $\beta$ -Diäthylsulfonbuttersäureäthylester 163  
 Diäthylsulfon-n-butylmethylmethan 160  
 Diäthylsulfondiäthylmethan 158  
 Diäthylsulfondimethylmethan 157  
 Diäthylsulfondiphenylmethan 160  
 Diäthylsulfondiphenylpentanon 163  
 Diäthylsulfonisobutylmethylmethan 160  
 Diäthylsulfonisopropylmethan 160  
 Diäthylsulfonmenthonmethan 161  
 Diäthylsulfonmethyläthylmethan 158  
 Diäthylsulfonmethylmethan 157  
 Diäthylsulfonmethylpentanon 162  
 Diäthylsulfonmethylpropylmethan 160  
 Diäthylsulfonpentanon 162  
 Diäthylsulfonphenylbutanon 162  
 Diäthylsulfonphenylmethylmethan 160  
 Diäthylsulfonpulegonmethan 161  
 $\beta$ -Dyäthylsulfonvaleriansäure 163  
 Diäthylsulfonvaleriansäurediäthylamid 163  
 Diäthylzimtsäureamid 214  
 Diatophan 828  
 Diazimidphenylarsinsäure 692  
 Diazine 629  
 Diazobenzol 664  
 Diazoessigester 601  
 Diazole 601  
 Diazomethan 600  
 Dibenzimid 215  
 Dibenzopyrazin 633  
 Dibenzopyron 273  
 Dibenzoyl-p-aminosalizylsäuremethylester 531  
 Dibenzoylapomorphin 579  
 $\beta$ - $\gamma$ -Dibenzoyl-N-dialkylaminopropanol 835  
 Dibenzoyldipropanolmethylanin 833  
 Dibenzoylhomoisomuskarin 412  
 Dibenzoylhydrazin 656  
 Dibenzoylmorphin 568  
 Dibenzoyl- $\beta$ -oxyäthylamin 831  
 Dibenzoylmalonylharnstoff 129  
 Dibromaminophenylarsinsäure 639  
 Dibrombenzol 223  
 Dibromchinin 540  
 Dibromdihydrozimtsäurebörneolester 212, 246  
 Dibromessigsäure 116  
 Dibromkresylmethylenpiperidid 446, 447, 449, 450  
 Dibrommethyläther 116  
 Dibrom-p-oxybenzylalkohol 227  
 Dibromoxypseudokymolmethylenpiperidid 449  
 Dibrompropyldiäthylbarbitursäure 136  
 Dibrompseudokumenol 226  
 Dibromsalizylsäure 239  
 Dibutylamin 280, 821  
 Dibutylarsin 674  
 Dibutylaminophenol 315  
 Dichininkohlensäureester 552  
 Dichinolyldimethylsulfat 474  
 Dichinolylin 474  
 Dichloralharnstoff 112  
 Dichloräthan 101

- Dichloräthylen 106  
 Dichloräthylsulfid 154, 811, 812  
 Dichloraminophenylarsinsäure 689  
 Dichlorbenzol 223  
 Dichlordioxychinon 229  
 Dichloressigsäure 113  
 Dichlorhydrin 108  
 Dichlorisopropylalkoholkarbaminsäureester 140  
 Dichlorjodphenylarsinsäure 691  
 Dichlormethyläther 113  
 Dichlormethylen 103  
 Dichloroxyphenylarsinsäure 692  
 Dichlorphenylarsinsäure 691  
 Dichlorsantonin 265  
 Dicyan 148  
 Dicyandiamid 149  
 Dicyandiamidin 294  
 Didial 132  
 Di- $\beta$ -diamylsulfonpropylthioharnstoff 164  
 Difluordiphenyl 716  
 Digallussäure 205  
 Diguanid 295  
 9-10-Dihydroakridin 478  
 Dihydrobenzol 239  
 Dihydroindol 425  
 Dihydrokampfenpyrazin 822  
 Dihydrokarvon 247  
 Dihydrokodein 560  
 Dihydrokotarninchlorhydrat 595  
 Dihydrokymol 241  
 Dihydromorphin 569  
 Dihydronikotin 436  
 Dihydronorkodein 573  
 Dihydronormorphin 571  
 Dihydrophenanthren 239  
 Dihydrophenazin 633  
 Dihydropyridazin 629  
 Dihydropyrrol 422  
 Dihydrosantonin 265  
 Dihydrostrychnolin 554  
 Dihydrotolual 239  
 Dihydroxykodein 565  
 Dihydroxytropidin 505  
 Diisoamylamin 280, 282  
 Diisoamylmalonylharnstoff 129  
 Diisobutylamin 250  
 Diisobutylmalonylharnstoff 129  
 Diisobutyrylmorphin 568  
 Dijodacetylen 118  
 Dijodacetyliden 118  
 Dijodaminophenylarsinsäure 689  
 Dijodarsenobenzol 706  
 Dijodbrassidinsäureäthylester 119, 710  
 Dijoddiisobutyl-o-kresol 227  
 Dijoddithymol 228  
 $\alpha$ - $\beta$ -Dijod- $\mu$ -methyylimidazol 625  
 Dijodphenolsulfosäure 229  
 Dijod-n-propylalkohol 119  
 Dijodtyrosin 283  
 Dikampfanpiperazin 822  
 Dikampforylkarbamid 822  
 Dikampforylarsinsäure 694  
 Dimethoxybenzidin 348  
 3-4-Dimethoxylsalizylsäure 592  
 Dimethylacetal 96  
 Dimethyläther 94  
 Dimethyläthylessigsäure 97  
 Dimethyläthylkarbinol 81  
 Dimethyläthylkarbinolchloral 111  
 Dimethyläthylxanthin 651  
 Dimethylallylamin 281  
 Dimethylamin 277, 280  
 Dimethylaminoantipyrin 608, 610  
 Dimethylaminoazobenzolarsinsäure 694  
 Dimethylaminobenzoessäure 308  
 Dimethylaminobenzoessäuremethylester 308  
 Dimethylaminobenzolazotoluolarsinsäure 694  
 $\beta$ -Dimethylamino- $\alpha$ -benzoyloxyisobuttersäuremethylester 612  
 1-p-Dimethylamino-4-dimethylaminoantipyrin 612  
 Dimethylaminodimethylxanthin 652  
 Dimethylaminodioxyarsenobenzol 703  
 Dimethylaminoheteroxanthin 652  
 Dimethylamino- $\alpha$ -isovalerylisobuttersäurepropylester 289  
 $\beta$ -Dimethylamino- $\alpha$ -isovaleryloxyisobuttersäurepropylester 517  
 Dimethylaminokodein 574  
 Dimethylaminomethylxanthin 652  
 Dimethylaminoparaxanthin 652  
 Dimethylaminophenylarsenoxyd 969  
 Dimethylaminophenylarsinsäure 683  
 Dimethylaminopropanoltropasäureester 820  
 p-Dimethylaminopyrimidin 612  
 Dimethylanilin 302, 305  
 Dimethylanilinoxyd 303  
 Dimethylanthrilsäure 308  
 Dimethylarsenoxyd 696  
 Dimethylarsin 674  
 Dimethylarsincyand 676

- Dimethylarsinsäure 677  
 Dimethylbenzamid 214  
 Dimethylbenzol 170  
 Dimethylchinolin 466  
 Dimethylchlorarsin 475  
 $\beta$ -Dimethylcholin 412  
 Dimethyleyanamid 810  
 Dimethyldiäthoxyoxypurin 646  
 2-7-Dimethyl-3-6-diaminoakridin 477  
 2-7-Dimethyl-3-6-diaminodimethyl-10-methylakridiniumnitrat 481  
 2-7-Dimethyl-3-6-diamino-10-methylakridiniumnitrat 480  
 Dimethyldiaminophenylakridin 478  
 Dimethyldibromtoluidin 307  
 Dimethyldimethoxyoxypurin 646  
 3-7-Dimethyl-3-dimethylamino-6-amino-10-methylakridiniumchlorid 481  
 Dimethyldioxypurin 644  
 Dimethyldisulfäthylmethan 155  
 Dimethylendiamin 340  
 Dimethylessigsäure 97  
 Dimethylguanidin 294  
 Dimethylharnsäure 645, 653  
 Dimethylhypoxanthin 637  
 Dimethylisoamlyoxyäthylammoniumchlorid 414  
 Dimethylisopropylpiperidin 459  
 Dimethylketon 91  
 Dimethylketoxim 93  
 Dimethylmalonylharnstoff 128  
 Dimethylmethylenäther 191  
 Dimethylneurin 416  
 Dimethylxypurin 637, 647  
 Dimethylxythiolerukasäure 101  
 Dimethylphenol 177  
 Dimethylphenylacetylaminopyrazolonantimonylechlorid 714  
 1-2-Dimethyl-3-phenyl-4-dimethylaminopyrazolon 615  
 Dimethyl-p-phenylendiamin 344  
 Dimethylphenylhydrazinopurin 660  
 Dimethylphenylpyrazolchlormethylat 604  
 1-2-Dimethyl-3-phenylpyrazolon 614  
 Dimethylphenylpyrazolonsulfaminoquecksilber 743  
 Dimethylphloroglucin 267  
 Dimethylphosphin 478, 668  
 Dimethylphosphinsäure 669  
 Dimethylpiperazintartrat 632  
 Dimethylpiperidin 440  
 Dimethylpyron 271  
 Dimethylpyrrolphenylarsinsäure 690  
 Dimethylsalizylamid 214  
 Dimethylsulfat 123  
 Dimethylsulfid 154  
 Dimethylsulfonäthylmethan 157  
 Dimethylsulfonäthylmethylemethan 157  
 Dimethylsulfondimethylmethan 157  
 Dimethyltellur 722  
 Dimethyltelluriumdichlorid 722  
 N-Dimethyl-ac-tetrahydro- $\beta$ -naphthylamin 822  
 Dimethylthalliumchlorid 393  
 Dimethylthetin 273  
 Dimethylthioharnstoff 296  
 Dimethyltoluidin 306  
 Dimethyltoluthionin 484  
 Dimethylxanthin 640, 641, 648, 649  
 Dimethylzyklohexan 239  
 Dimorphinäthylenäther 570  
 Dimorphinpentamethylenäther 570  
 Dinitraminophenol 234  
 Dinitrobenzoesäure 234  
 Dinitrobenzol 232  
 Dinitromethan 142  
 Dinitronaphthol 235  
 Dinitronaphtholschwefelsäure 820  
 Dinitrophenol 233  
 Dinitrotoluol 233  
 Diogenal 136  
 Dionin 565  
 Diosphenol 246  
 Dioxyäthyltrimethylammoniumchlorid 414  
 Dioxyäthyltrimethylammoniumhydroxyd 409  
 Dioxyanthrachinolinchinon 219  
 Dioxyanthrachinon 218, 219  
 Dioxyanthranol 184, 185  
 Dioxyarsenobenzol 699, 701  
 Dioxybenzoesäure 204  
 Dioxybenzole 181  
 Dioxybenzoylbenzoesäureäthylester 212  
 Dioxydiaminoarsenobenzol 701, 704  
 Dioxydiaminoarsenobenzolmonomethylsulfinsäure 703  
 Dioxydiaminostibiobenzol 714  
 Dioxydiphenyl 179  
 p-Dioxydiphenylmethan 179  
 Dioxymethenyldiaminobenzoessäuremethylester 530  
 Dioxymethylanthrachinon 218

- Dioxymethylanthranol 185  
 Dioxymethylenbenzoesäure 208  
 Dioxyphenylacetyltrimethylammonium-  
   chlorid 415  
 3-4-Dioxyphenyläthanoläthylamin 367  
 3-4-Dioxyphenyläthanolamin 362  
 3-4-Dioxyphenyläthanolaminoketon 378  
 3-4-Dioxyphenyläthanol dimethylamin 368  
 3-4-Dioxyphenyläthanol-N-methylamin  
   362  
 3-4-Dioxyphenyläthanolphenetidin 378  
 3-4-Dioxyphenyläthylamin 361  
 3-4-Dioxyphenyläthyl-N-äthylamin 361  
 3-4-Dioxyphenyläthylaminoketon 378  
 3-4-Dioxyphenyl-N-äthylaminoketon 369  
 3-4-Dioxyphenyläthyl-N-methylamin 361  
 3-4-Dioxyphenyläthyl-N-propylamin 362  
 Dioxyphenyläthyltrimethylammonium-  
   chlorid 415  
 Dioxyphenylaminoketon 369, 378  
 3-4-Dioxyphenylanilidomethylketon 370  
 3-4-Dioxyphenyldiäthylaminoketon 378  
 3-4-Dioxyphenyldimethylaminoketon 378  
 3-4-Dioxyphenyl-N-dimethylaminoketon  
   371  
 3-4-Dioxyphenyl-N-methylaminoketon  
   369  
 3-4-Dioxyphenylpiperidoketon 378  
 3-4-Dioxyphenylpiperidomethylketon 370  
 3-4-Dioxyphenyl-N-propylaminoketon  
   370  
 Dioxypropyltheobromin 652  
 Dioxypurin 638, 644  
 2-6-Dioxypyrimidin 630  
 Dioxyquecksilberphenolnatrium 730  
 Dioxyquecksilberphenylaminobuttersäure  
   733  
 Dioxyxanthon 273  
 Dioxyzimtsäure 207  
 Diphenetylanisylguanidin 528  
 Diphenetyltolylguanidin 528  
 Diphenyl 171  
 Diphenylamin 332  
 Diphenylaminoguanazol 634  
 Diphenyläpillin 307  
 Diphenylarsenoxyd 696  
 Diphenylarsinsäure 678  
 Diphenylbromarsin 676  
 Diphenylchinolinkarbonsäure 469  
 Diphenylchlorarsin 676  
 Diphenylcyanarsin 676  
 Diphenyldiseleniddikarbonsäure 720  
 Diphenylfluorarsin 676  
 Diphenylenoxyd 270  
 Diphenylensulfid 274  
 Diphenylenimid 332  
 Diphenylin 347  
 Diphenyljodonium 397  
 Diphenylkarbaminsäurediäthylaminoäthanol-  
   ester 5'9  
 Diphenylkarbaminyl- $\gamma$ -di-n-butylamino-  
   propanol 527  
 Diphenylketon 198  
 N-5-Diphenylpyrazol-3-karbonsäure 603  
 Diphenylquecksilber 741  
 Diphenylstibinchlorid 713  
 Diphenyltetramethylenidikarbonsäure 503  
 Diphenylthioharnstoff 299  
 Diplosal 203  
 Dipropionylaminophenol 315  
 Dipropionylmorphin 568  
 Dipropylacetäthylamid 126  
 Dipropylacetamid 126  
 Dipropylacetbromamid 134  
 Dipropylacetdiäthylamid 126  
 Dipropylacetylharnstoff 127  
 Dipropylamin 280  
 Dipropylarsin 674  
 Dipropylketon 91, 92  
 Dipropylketoxim 93  
 Dipropylmalonsäureamid 126  
 Dipropylmalonylguanidin 130  
 Dipropylmalonylharnstoff 129  
 $\alpha$ - $\alpha'$ -Dipyridyl 430  
 Diselenosalizylsäure 720  
 Disulfide 155  
 Disulfonal 164  
 Disulfone 156  
 Ditetrahydro- $\beta$ -naphthylthioharnstoff 825  
 Ditoluolsulfoharnstoff 817  
 Ditoluolsulfopiperazid 817  
 Dituylochlorarsin 676  
 Di-o-toluylothioharnstoff 300  
 Diuretin 649  
 Divalerylmorphin 568  
 Dodekahydrophenanthren 239  
 Dormiol 111  
 Dulcin 327
- E**
- Ekgonidin 831  
 Ekgonin 485  
 $\alpha$ -Ekgonin 508

- Ekgoninalkylester 506  
 Ekgoninamylester 510  
 Ekgoninäthylester 510  
 Ekgoninisobutylester 510  
 Ekgoninpropylester 510  
 Ekkain 831  
 Elarson 706  
 Elbon 212  
 Ellaidinsäure 101  
 Embarin 735  
 Emodin 219  
 Enesol 731  
 Ephedrin 357  
 Epicarin 203, 208  
 Epichlorhydrin 108, 268  
 Epikampfer 248, 252  
 Epiosin 563  
 Erukasäure 101  
 Erythroltetranitrat 145  
 Essigsäureäthylester 120  
 Essigsäuremethylester 120  
 Essigsäurephenylester 192  
 Essigsäuretrichlortertiärbutylester 120  
 Estoral 246  
 Etelen 213  
 Euchinin 552  
 Eudoxin 228  
 Eugallol 193  
 Eugenol 189, 529  
 Eugenolacetamid 528  
 Eukain A und B 512, 514  
 Eukodal 565  
 Eukodin 574  
 Eukol 186  
 Eukupin 511, 836  
 Euphorin 141, 312  
 Euphthalmin 515  
 Euporphin 560  
 Eupyrin 325  
 Euresol 193  
 Eurhodin 633  
 Eurobin 193  
 Europhen 228  
 Exalgin 313  
 Exodin 221
- F**
- Fenchon 248, 252  
 Fenchonisoxim 462  
 Ferrocyannatrium 151  
 Flavioid 481  
 Flavon 273  
 Flavopurpurin 219, 220  
 Fluoroform 716  
 Fluorphenetol 716  
 Formaldehyd 85  
 Formaldehydcyanhydrin 810  
 Formalin 86  
 Formamid 124  
 Formanilid 309, 528  
 Formanilidoessigsäure 311  
 Formin 349  
 Formocholin 411  
 Formocholinäthyläther 411  
 Formocholinmethylether 411  
 Formol 86  
 Formonitril 146  
 Formylaminophenoläthyläther 318  
 Formylaminophenolmethylether 317  
 Formylaminophenylarsinsäure 684  
 N-Formylpiperidin 451  
 Fuchsin 329  
 Fumarsäure 101  
 Furan 268  
 Furan-karbonsäure 270  
 Furfuralkohol 268  
 Furfuran 268  
 Furfuraldehyd 269  
 Furfurol 269  
 Furol 269  
 Furylalanin 822
- G**
- Gallacetophenon 198  
 Gallophenol 193  
 Gallussäure 204  
 Gallussäurephenolester 193  
 Gaultheriaöl 529  
 Geosot 186  
 Geraniol 260  
 Geraniumsäure 261  
 Gerbsäure 205  
 Glucidalkohol 268  
 Glukuronsäure 99  
 Glutaminsäure 287  
 Glutaminsäureäthylester 289  
 Glutarsäure 99  
 Glutarsäuredinitril 148  
 Glucinphenylarsinsäure 685  
 Glykocyamidin 295  
 Glykocyamin 295  
 Glykokolläthylester 288  
 Glykokollmentholester 246  
 Glykokollquecksilber 724

Glykoläther 268  
 Glykolaldehyd 90  
 Glykoldinitrat 145  
 Glykolsäure 97  
 Glykolylharnstoff 292  
 Glykolyl-p-phenetidin 322  
 Glykophenin 322  
 Glykosal 210  
 Glykyphehin 322  
 Glyoxal 89  
 Glyoxalin 601, 621  
 Glyoxylaldehyd 90  
 Glyoxylsäure 98  
 Glyzerin 84  
 Glyzerinäther 95  
 Glyzerinaldehyd 90  
 Glyzerinsäure 98  
 Glyzerintrinitrat 145  
 Glyzeryl-p-phenetidin 322  
 Glyzerylphenylätherquecksilberdithio-  
     karbonat 732  
 Gnoskopin 589  
 Goldeyan 743  
 Granatanin 532  
 Guaethol 187  
 Guaetholbenzoat 187  
 Guaetholbutyrat 187  
 Guaetholisovalerianat 187  
 Guaetholsalizylat 187  
 Guajacetin 187, 813  
 Guajacil 187  
 Guajacylmethylenpiperidid 449  
 Guajakol 186, 529  
 Guajakolacetat 186  
 Guajakolbenzoat 186  
 Guajakolglyzerinester 186  
 Guajakolkarbonat 186  
 Guajakolkarbonsäure 187  
 Guajakolphosphat 186  
 Guajakolphosphat 186  
 Guajakolphosphit 186  
 Guajakolsalizylat 186  
 Guajakolsulfamid 817  
 Guajakolsulfodiäthylamid 817  
 Guajakolsulfosäure 186, 189  
 Guajakolvalerianat 186  
 Guajakosalol 186  
 Guajamar 186  
 Guajaperol 186  
 Guajasanol 186  
 Guanazol 634

Guanidin 292, 399, 822  
 Guanidinessigsäure 295  
 Guanidiniumhydroxyd 294  
 Guanin 652  
 Guanylharnstoff 294  
 Gynoval 123, 246

## H

Halogenpyridin 430  
 Harnsäure 645, 653  
 Harnstoff 137, 291  
 Hedonal 140  
 Heliotropin 529  
 Helmitol 349  
 Hemellithol 171  
 Heptachlorarsinsäure 706  
 Heptamethylen 236  
 Heptan 68  
 Heptylalkohol 74, 82  
 Heptylamin 282  
 Heptylharnstoff 138  
 Hermophenyl 732  
 Heroin 587  
 Heteroxanthin 639, 648  
 Hetokresol 207  
 Hetol 207  
 Hexäthylphloroglucin 266, 267  
 Hexabromdioxydiphenyläthoxymethan 226  
 Hexabromdioxydiphenylkarbinol 225, 226  
 Hexabrom-p-dioxydiphenylmethan 226  
 Hexabromidioxydiphenylmethoxymethan  
     225, 226  
 Hexachlordioxyanthrachinon 227  
 Hexachlorkohlenstoff 106  
 Hexahydroanilin 282  
 Hexahydrobenzol 236, 239  
 Hexahydronikotin 436  
 Hexahydro- $\psi$ -kumol 239  
 Hexahydrokymol 241  
 Hexahydrophenanthren 239  
 Hexahydrophenyläthylamin 73  
 Hexahydrotetraoxybenzoesäure 240  
 Hexahydrotoluol 239  
 Hexahydrotrimethylbenzol 239  
 Hexahydroxybenzol 240  
 Hexahydroxylol 239  
 Hexamethyldiammoniumdioxyarsenobenzol  
     703  
 Hexamethylen 236, 239  
 Hexamethylentetramin 348, 349  
 Hexamethylphloroglucin 267



- Hexamethyl-p-rosanilinchlorhydrat 329, 389  
 Hexamminsalze 398  
 Hexan 68  
 Hexanonoxim 462  
 Hexaoxyanthrachinon 219  
 Hexosen 91  
 Hexylalkohol 78, 74  
 Hexyllupetidin 442  
 Hexyltrimethylammoniumchlorid 404  
 Hippol 349  
 Hippursäureamid 214  
 Hippuryltropin 493  
 Histamin 375, 625  
 Histidin 378  
 Holokain 528  
 Homarekolin 454  
 Homatropin 494  
 $\psi$ -Homatropin 504  
 Homatropinschwefelsäure 497  
 $\gamma$ -Homoamylcholin 414  
 Homoamylisomuskarin 414  
 $\beta$ -Homoäthylcholin 413  
 $\beta$ - $\gamma$ -Homoäthylisomuskarin 413  
 Homobenzylkarbaminsäurediäthylamino-äthanolester 291  
 Homocholin 411  
 Homohordenin 358  
 Homoisomuskarin 412  
 Homomuskarin 826  
 Homoneurin 416  
 Homonovokain 834  
 $\beta$ -Homopropylcholin 413  
 $\beta$ - $\gamma$ -Homopropylisomuskarin 413  
 Homosaligenin 815  
 Homosalizylsäure 203  
 Homotropine 830  
 Honthin 205  
 Hordenin 356  
 Hydantoin 132, 292  
 Hydracetin 657  
 Hydrastin 590  
 Hydrastinin 592  
 Hydrastinmethylethylchlorid 593  
 Hydrazin 655  
 Hydrazinkohlensäuredioxyphenylester 656  
 Hydrazinnorkodein 573  
 Hydrazinoxybenzoesäure 659  
 Hydrazinsalizylsäure 659  
 $\alpha$ -Hydrindamin 823  
 Hydroanthracen 239  
 Hydrobenzamid 215  
 Hydrochinin 539  
 Hydrochinon 181  
 Hydrochlorchinin 539  
 Hydrochlorisochinin 540  
 Hydrocinchonidin 537  
 Hydrocinchonin 539  
 Hydroekkein 831  
 Hydrokotarnin 594  
 Hydrophenanthren 239  
 Hydrotropidin 485  
 Hydroxyazolarsinsäure 694  
 Hydroxybenzolzotoluolarsinsäure 694  
 Hydroxykodein 570  
 Hydrokoffein 645, 653  
 Hydroxylamin 665  
 Hygrin 423  
 Hygrinsäure 423  
 Hygrinsäureäthylester 424  
 Hyoscin 499  
 Hyoscyaminschwefelsäure 499  
 Hypnal 111, 620  
 Hypnol 620  
 Hypnon 197  
 Hyposantonin 205  
 Hypoxanthin 636

## I

- Iatrothyzin 600  
 Ibogain 527  
 Imidazol 601, 621  
 $\beta$ -Imidazolyläthylamin 375  
 $\beta$ -Imidazolylaminopropionsäure 378  
 Imidoharnstoff 292  
 Iminbasen 277  
 Iminopyrazol 616  
 Iminopyrin 616  
 Indazol 621  
 Indazon 621  
 Indigoblan 421  
 Indigotin 421  
 Indol 419, 826  
 $\beta$ -Indol- $\alpha$ -aminopropionsäure 421  
 Indoläthylamin 373  
 Indolin 425  
 Indoxyl 421  
 Inosit 240  
 Intramin 718  
 Ionon 247  
 Iothion 119  
 Iriphan 827

Iron 247  
 Isapiol 191  
 Isopropylkokain 508  
 Isatin 422  
 Isatophan 827  
 Isindazol 621  
 Isoallylamin 281  
 Isoamylalkohol 80  
 N-Isoamylbenzoylkonhydriniumjodid 395  
 N-Isoamylbenzylkoniniumjodid 395  
 Isoamyltrimethylammoniumchlorid 403  
 Isoantipyrin 614  
 Isoartemisin 265  
 Isobuttersäure 97  
 Isobutylaldehyd 88  
 Isobutylalkohol 80  
 Isobutylchlorid 107  
 Isobutyllopetidin 442  
 Isobutylnitrit 144  
 p-Isobutyloxyphenylthiokarbamid 328  
 Isobutylpropyläthylmethylammoniumchlorid 396  
 Isobutyrylcholin 407  
 Isochinin 540  
 Isochinolin 399, 465  
 Isochinolinumhalogenid 472  
 Isochinolinmethylhalogenid 472  
 Isocyanessigsäure 151  
 Isocyanide 150  
 Isocyansäure 151  
 Isocyansäureäthylester 151  
 Isocyanursäureäthylester 151  
 Isodionin 572  
 Isoharnstoff 809  
 Isokoffein 644, 650  
 Isokorybulbin 600  
 Isokrotyltrimethylammoniumhydroxyd 416  
 Isomethylpelletierin 532  
 Isomuskarin 409  
 Isomuskarinkarboxyltropein 494  
 Isonitrile 150  
 Iso-p-oxyphenyläthylamin 354  
 Isopelletierin 532  
 Isophthalsäure 206  
 Isopilokarpin 627  
 Isopral 107  
 Isopren 71  
 Isopropylalkohol 80  
 Isopropylbenzol 170  
 Isopropyl-p-methylbenzol 240  
 Isopropylmethylhexanonisoxim 461

Isopropylkuprein 541  
 Isopropylpiperidin 442  
 Isopyramidon 615  
 Isosafrol 190  
 Isothujonoxim 463  
 Isotropidin 504  
 Isovaleriansäureamylenhydratester 123  
 Isovaleriansäureborneolester 123  
 Isovaleriansäureester 122  
 Isovaleriansäureisoborneolester 123, 246  
 Isovaleriansäurementholester 245  
 Isovaleriansäuretrichlorbutylester 122  
 Isovalerylglykolsäureborneolester 123, 246  
 Isoxazol 426  
 Istizin 218

## J

Jodaceton 119  
 Jodal 118  
 Jodaminophenylarsinsäure 689  
 Jodanisol 224  
 Jodäthyl 118  
 Jodbehensäure 119  
 Jodbenzoesäure 229  
 Jodbenzol 223  
 Jodcyan 150  
 Jodessigsäureäthylester 119  
 Jodfette 716  
 Jodfettsäuren 716  
 Jodipin 119  
 $\alpha$ -Jodisovalerianylharnstoff 136, 716  
 Jodival 716  
 Jodkampfer 256  
 Jodmethyl 117  
 $\beta$ -Jod- $\alpha$ -methylimidazol 624  
 Jodoform 117  
 Jodoformin 118  
 Jodoformogen 118  
 Jodol 419  
 Jodoniumbasen 396, 716  
 Jodophenylarsinsäure 692  
 Jodosobenzoesäure 229, 819  
 Jodosophenylarsinsäure 692  
 Jodostarin 716  
 Jodpalmitinsäure 716  
 Jodphenylarsenoxyd 698  
 Jodphenylarsinsäure 691  
 Jodquecksilberbenzoesäure 739  
 Jodstearinsäure 716  
 Juglon 217

## K

- Kadaverin 341  
 Kaffeessäure 207  
 Kairin 547  
 Kairolin 548  
 Kakodyl 674  
 Kakodylcyanarsin 676  
 Kakodylfluorid 675  
 Kakodyloxyd 696  
 Kakodylrhodanid 676  
 Kakodylsäure 677  
 Kampfen 241  
 Kampfenamin 235  
 Kampfenilon 256  
 Kampfer 248, 250, 255, 820  
 Kampferanilin 310  
 Kampferchinon 258, 821  
 Kampferharnstoff 822  
 Kampferkarbonsäure 258  
 Kampferol 256  
 Kampferoxim 198, 259, 463  
 Kampfersäure 259  
 Kanadin 597  
 Karbäthoxyäthylisoharnstoff 809  
 Karbamid 291  
 Karbamidin 292  
 Karbaminophenylsulfarsinsäure 695  
 Karbaminsäure 198, 290  
 Karbaminsäureäthoxyphenylhydrazid 661  
 Karbaminsäurealkylester 290  
 Karbaminsäurebromhydrazid 661  
 Karbaminsäureester 140  
 Karbaminsäurehydrazid 656  
 Karbaminsäuremethoxyphenylhydrazid 661  
 Karbaminsäuretolylhydrazid 661  
 Karbaminthiosäure 291  
 Karbaminthiosäureäthylester 291  
 Karbazol 347  
 Karbäthoxyglutaminsäurediäthylester 289  
 Karbonyl-p-oxy-m-methylaminobenzoesäuremethylester 530  
 Karbothialdin 286  
 Karboxäthyl-p-aminophenylkarbaminsäurediäthylaminöthanolester 291, 519  
 Karboxäthylphenylkarbaminsäurediäthylaminoäthanolester 290  
 o-Karboxyphenylglyzeryltropein 496  
 Karbylamine 150  
 Karvakrol 178, 243  
 Karvakrolmethylenpiperidid 445  
 Karvenon 248, 255  
 Karvomenthen 241  
 Karvomenthol 243  
 Karvomenthon 247  
 Karvon 247, 249  
 Karvotanaceton 248  
 Kelen 105  
 Ketoaldehyde 198  
 Ketoalkohole 198  
 Ketohidropyridazin 629  
 Ketone 91, 197  
 Ketosen 93  
 Ketoxim 93, 286  
 Kobaltammoniak 397  
 Kodäthylin 565  
 Kodein 564  
 Kodeiniumbasen 574  
 Kodeonal 131  
 Koffeidin 650  
 Koffein 528, 641, 649  
 Koffeiniumhydroxyd 654  
 Koffein-N-methylhydroxyd 654  
 Koffeinnatriumlithiumbenzoat 650  
 Koffeinnatriumsalizylat 650  
 Kohlenoxychlorid 114  
 Kohlenoxysulfid 153  
 Kohlensäuredimethylester 809  
 Kohlensäuremorphinester 568  
 Kokain 485, 486, 833  
 $\psi$ -Kokain 833  
 Kokainazodimethylanilin 510  
 Kokainazo- $\alpha$ -naphthylanilin 510  
 Kokainiumhalogenid 509  
 Kokainurethan 509  
 Kollidin 429  
 Konhydrin 442  
 Konicein 443  
 Konin 399, 440  
 Koninium 390  
 Konyrin 441  
 Kopellidin 440, 442  
 Korybulbin 600  
 Korydalin 598  
 Korydin 600  
 Korykavamin 600  
 Korykavin 600  
 Korytuberin 600  
 Kotarnin 593  
 Kreatin 295  
 Kreatinin 295  
 Kreolin 177  
 Kresegol 732

Kresol 174  
 Kresolarsäure 679  
 p-Kresolmethylenpiperidid 445  
 Kresolsulfosäuren 209  
 Kresotin 203  
 $\beta$ -o-Kresyläthylamin 354  
 p-Kresylmethylenpiperidid 449  
 4-p-Kresyl-1-4-sulfanazan 813  
 Kristallviolett 329, 389  
 Krotenylen 72  
 Krotonaldehyd 89  
 Krotonsäure 100  
 Krotonylalkohol 83  
 Kryotin 322  
 Kryogenin 661  
 Kubebin 192  
 Kumalin 271  
 Kumarin 208, 266, 272  
 Kumaron 270  
 Kumarsäure 207  
 Kuprein 537  
 Kurarin 390, 555  
 Kurin 390  
 Kushiyrin 423  
 Kymol 240  
 Kymolsulfamid 816

## L

Laktochloralid 111  
 Laktonitril 147  
 Laktophenin 322  
 Laktylaminophenoläthylkarbonat 326  
 Laktyl-p-phenetidin 322  
 Laktyltropin 493  
 Laudanin 588  
 Laudanosin 588  
 p-Laudin 569  
 Lävulinsäure 100  
 Lenigallol 193  
 Lenirobin 193  
 Lepidin 465, 549  
 Leuzinol 835  
 Limonen 241  
 Lipojodin 119, 716  
 Loipon 533  
 Loiponsäure 533  
 Lophin 215, 628  
 Loretin 471, 473  
 Luminal 131, 809  
 Luminalnatrium 132  
 Lupanin 584

Lupetidin 440  
 Lupinin 584  
 Lutidin 429  
 Lycetol 632  
 Lysidin 629  
 Lysoform 86  
 Lysol 177  
 Lytophan 828

## M

Magnesiumdimethyl 725  
 Malachitgrün 328, 330  
 Malakin 324  
 Malarin 325  
 Maleinsäure 101  
 Malonanilsäure 311  
 Malondinitril 148  
 Malonsäure 99  
 Malonsäureamid 127  
 Malonsäuretrichlorbutylester 121  
 Malonylaminophenylarsinsäure 684  
 Malonylharnstoff 128  
 Mandelsäureekgoninmethylester 508  
 Mandelsäurenitril 230  
 Mandelsäure-p-phenetidin 322  
 Mandelsäuretriacetonalkaminester 503  
 Mandelsäuretropein 493  
 Mannitolhexanitrat 145  
 Mannitolpentanitrat 145  
 Maretin 662  
 Medinal 130  
 Mekonsäure 271  
 Mellithsäure 206  
 Melubrin 608  
 Menthan 241  
 Menthen 241  
 Menthenon 248, 249, 255  
 Menthol 243, 245, 529  
 Menthon 248  
 Menthonisoxim 461  
 Merouphen 731  
 Merkaptane 153  
 Merkaptol 155  
 Merochinen 533, 551  
 Merochinenäthylester 552  
 Mesitylen 171  
 Mesitylendiamin 345  
 Mesityloxyd 92  
 Metakalin 203  
 Metaldehyd 88  
 Metallaminosäure 724

- Metanikotin 435  
 Metaoxazin 483  
 Meteloidin 503  
 Methan 68  
 $\alpha$ -Methanolphenylessigsäure 485  
 Methenylaminothiophenolamin 719  
 Methenyldisulfone 165  
 Methenyl-*p*-oxy-*m*-aminobenzoessäure-methylester 530  
 Methoxybenzoyldiäthylamin 285  
 Methoxychinolin 467, 546  
*p*-Methoxychinolinlinkarbonsäure 468  
*p*-Methoxy- $\gamma$ -chinolyl- $\beta$ -vinyl-2-chinylkludylkarbinol 533  
 $\alpha$ -Methoxyhydrastinin 595  
 Methoxykoffein 651  
 Methoxylepidin 549  
 Methoxymethylendioxy-*N*-methyl-dihydroisochinolinhydroxyd 595  
 Methoxymethylendioxy-*N*-methyltetrahydroisochinolin 594  
 Methoxynaphthoesäureamid 214  
 4-Methoxyphenanthren-9-karbonsäure 561  
*p*-Methoxy- $\gamma$ -phenylchinaldin 550  
 Methoxyphenylsemikarbazid 681  
*p*-Methoxy-*N*- $\alpha$ - $\beta$ - $\gamma$ -tetrahydrochinolin 546, 551  
 Meth-Thebenin 582  
 Meth-Thebeniniumbromid 583  
 Methylacetanilid 313  
 1-Methyl-2-acetonpyrrolidin 423  
 $\beta$ -Methyladrenalin 368  
 Methylal 95  
 Methylalkohol 73—78, 806  
 Methylamarin 215  
 Methylamin 277, 279  
 $\beta$ -Methylaminoäthylglyoxalin 277, 626  
 Methylaminodioxybenzoessäureester 520  
 Methylaminomethylglyoxalin 626  
 Methylanilin 302, 305, 399  
 4-Methylantipyryn 612  
 Methylantipyryliminopyrazol 618  
 Methylapomorphiniumbromid 580  
 Methylarsendichlorid 675  
 Methylarsenoxyd 696  
 Methylarsin 674  
 Methylarsinsäure 676  
 Methyläther 94  
 Methyläthyläther 95  
 $\beta$ - $\beta'$ -Methyläthylcholin 413  
 Methyläthylketon 92  
 Methyläthylketoxim 93  
 Methyläthylmalonylharnstoff 128  
 Methyläthylpinakon 85  
 Methyläthylthioharnstoff 297  
 Methylatropiniumbromid 498  
 Methylbenzamid 214  
 Methylbenzimidazol 628  
 Methylbenzol 170  
 Methylbenzoylekgonin 485  
 Methylbenzylidenphentidin 325  
 Methylbromid 114  
 2-Methylchinazolin 631  
 Methylchimizarin 219  
 Methylchinolin 465, 549  
 Methylchinoliniumchlorid 393  
 Methylchlorarsin 675  
 Methylchlorid 102, 103  
 Methylchloroform 106  
 $\alpha$ -Methylcholin 412  
 Methylcinchoniniumsulfat 393  
 Methylcinchotoxin 545  
 Methylidiäthylxanthin 644  
 Methylidikampforylkarbinol 821  
 Methylidioxyanthrachinon 219  
 5-Methyl-2-6-dioxypyrimidin 630  
*N*-Methylidiphenylenimidazol 563  
 Methylidiphenylpyrazolchlormethylat 604  
 Methylenaminophenylarsinsäure 686  
 Methylenblau 484, 529, 552, 829  
 Methylenchlorid 102, 103  
 Methylendiäthyläther 95  
 Methylendiäthylsulfon 156  
 Methylendichlorid 103  
 Methylendimethyläther 95  
 Methylendimethylsulfon 156  
 Methylendioxy-*N*-methylidihydroisochinolinhydroxyd 592  
 Methylenditannin 205  
 Methylenglykol 83  
 Methylenharnstoff 601  
 Methylenzitroneensäuresalizylsäureester 203  
 Methyleuphorin 312  
 Methylformanilid 314  
 Methylglykolsäureguajakolester 156  
*p*-Methylglyoxalidin 629  
*N*-Methylgranatanin 532  
*N*-Methylgranatolin 532  
 Methylgrün 389  
 Methylguanidin 294, 399  
 Methylguanidinessigsäure 295  
 Methylharnsäure 615, 653

- Methylharnstoff 137  
 Methylharnstoffphenylstibinsäure 714  
 N-Methylhexahydronikotinsäure 452  
 Methylhexanonisoxim 460  
 N-Methylhistamin 377  
 Methylhydrastamid, 591  
 Methylhydrazin 655  
 Methylimidazol 622  
 Methylindol 420  
 Methylindolessigsäure 420  
 Methylindolkarbonsäure 420  
 Methylisoamylamin 382  
 Methylisochinoliniumchlorid 393  
 Methylisocyanid 150  
 Methyl-p-isopropylphenol 177  
 Methylkarbaminäthylester 141  
 Methylketol 420  
 Methylketotrioxylbenzol 198  
 Methylkokain 507  
 N-Methylkonin 450  
 Methylmagnesiumjodid 726  
 Methylmerkaptan 154  
 Methylmorphimethin 575  
 Methylnatrium 725  
 Methylnikotiniumsulfat 392  
 Methylnitramin 286  
 Methylnitrat 145  
 Methyloxyäthylloxyäthylamin 283  
 m-Methyl- $\beta$ -p-oxyphenyläthylamin 354  
 Methylparakonyltropein 495  
 Methylpelletierin 532  
 Methylpentanonisoxim 459  
 Methylphenacetin 320  
 Methyl-p-phenetidin 322  
 Methylphenmorpholin 577  
 Methylphenyläther 185  
 Methylphenylcinchoninsäureäthylester 471  
 Methylphenylhydrazin 657  
 Methylphenylhydrazinopyrazol 617  
 Methylphenylhydrazinopyrazoljodmethylester 618  
 Methylphenylhydrazinopyrin 391  
 Methylphenylisoxazol 426  
 Methylphenylkarbaminsäurediäthylamino-  
 äthanolester 299, 518  
 Methylphosphin 477  
 Methylphosphinsäure 669  
 Methylpinakon 85  
 Methylpiperidin 440  
 N-Methylpiperidin- $\beta$ -karbonsäure 542  
 Methylpiperidon 459  
 Methylpropylkarbinolurethan 140  
 Methylpropylketon 92  
 Methylpropylketoxim 93  
 Methylpropylmalonylharnstoff 128  
 7-Methylpurin 636  
 Methylpyridindikarbonsäure 437  
 Methylpyridiniumchlorid 393  
 1-Methylpyrrolidin-2-karbonsäure 423  
 Methylpyrrolidinpyridin 431  
 N-Methylpyrrolin 422  
 Methylpyrrolpyridin 436  
 Methylpyrrolpyridin 431, 435  
 Methylquecksilberhydroxyd 726  
 Methylrosanilin 330  
 Methylsaligenin 815  
 Methylstrychniniumsulfat 392  
 Methylsulfoacyanid 155  
 Methylsulfoniumhydroxyd 154  
 Methylsulfosäureaminophenylarsinsäure 685  
 N-Methyltetrahydronikotinsäure 452  
 N-Methyltetrahydronikotinsäureäthylester 454  
 N-Methyltetrahydronikotinsäuremethylester 452  
 N-Methyltetrahydropapaverin 588  
 N-Methyl- $\alpha$ - $\alpha'$ -tetramethyl- $\gamma$ -benzoyl-  
 oxypiperidin- $\gamma$ -karbonsäuremethylester 512  
 N-Methyltetramethylpyrrolin-karbonsäure-  
 methylester 425  
 Methylthebainjodid 582  
 Methylthioharnstoff 296  
 Methylthiophen 274  
 N-Methyltriaceonalkaminmandelsäureester 513  
 N-Methyl- $\alpha$ - $\beta$ - $\gamma$ -trihydrochinolin 547  
 N-Methyl- $\alpha$ - $\alpha'$ -trimethyl- $\gamma$ -benzoyloxy-  
 piperidin- $\gamma$ -karbonsäuremethylester 514  
 Methyltyrosin 258  
 Methylurethan 139  
 Methylviolett 330, 389  
 Methylxanthin 639, 648  
 Methylzyklohexan 239  
 Methylzyklohexen 239  
 Mikrozin 180  
 Milchsäure 97  
 Milchsäureamid 124  
 Mirbanöl 231  
 Monoacetin 120  
 Monoacetylphenylhydrazin 657  
 Monoacetyltannin 205

- Monoäthylbromtoluidin 307  
 Monoäthylmalonylharnstoff 128  
 Monoäthylschwefelsäure 123  
 Monobenzoessäureäthylglykolester 209  
 Monobromacetanilid 313  
 Monobromchinin 539  
 Monobromessigsäure 116  
 Monobromkampfer 256, 821  
 Monobrompropylen- $\psi$ -thioharnstoff 299  
 Monobromsalizylsäure 229  
 Monochloräthylsulfid 154  
 Monochloralharnstoff 112  
 Monochloroessigsäuretrichlorbutylester 121  
 Monochlorhydrin 108  
 Monochlorsantonin 265  
 Monojodacetaldehyd 118  
 Monojodbehensäure 716  
 Monojodessigsäure 119  
 Monojodpropylen- $\psi$ -thioharnstoff 299  
 Monomethylbromtoluidin 307  
 Monomethyl- $\alpha$ -hydriindamin 823  
 Monomethylschwefelsäure 123  
 Monopropylmalonylharnstoff 128  
 Monosalizylsäureglyzerinester 210  
 Monosulfone 156  
 Monotal 186  
 Morphigenin 563  
 Morphin 556  
 Morphinallyläther 566  
 Morphinamyläther 566  
 Morphinäthyläther 565  
 Morphinbenzyläther 566  
 Morphinchloräthyläther 566  
 Morphinisobutyläther 566  
 Morphinisopropyläther 566  
 Morphinium 390  
 Morphinumbasen 574  
 Morpinkohlensäureamylester 569  
 Morpinkohlensäureäthylester 569  
 Morpinkohlensäuremethylester 569  
 Morpinkohlensäurepropylester 569  
 Morphinpropyläther 566  
 Morphinschwefelsäure 568  
 Morphintoluyläther 567  
 Morphothebain 582  
 Morphoxybuttersäure 568  
 Morphoxybuttersäureäthylester 569  
 Morphoxylessigsäure 568  
 Morphoxylessigsäureäthylester 569  
 Morphoxylessigsäuremethylester 569  
 Morphoxypropionsäure 568  
 Morphoxypropionsäureäthylester 569  
 Muskarin 409  
 Mydriasin 830  
 Mydriatin 358  
 Mydrin 357
- N
- Naphthalanmorpholin 576  
 Naphthalin 172  
 Naphthalinkarbonsäure 206  
 Naphthalinsulfamid 816  
 Naphthalinsulfodiäthylamid 817  
 Naphthalinsulfosäure 209  
 Naphthazin 633  
 Naphthochinolin 474  
 Naphthochinon 217  
 Naphthofuran 270  
 Naphtolazobenzolarsinsäure 694  
 Naphthol 179  
 Naphtholgelb 820  
 Naphtholsulfosäuren 209  
 Naphthophenazin 633  
 Naphthophenazonium 633  
 Naphthylamin 335  
 Naphthylcinchoniumsäure 828  
 Naphthylhydrazin 662  
 Narcein 590  
 Narkophin 590  
 Narkotin 589  
 Natriumthiosulfatquecksilberbenzoessäure 739  
 Neoarsphenamin 703  
 Neo-Bornyval 123  
 Neosalvarsan 702  
 Nerol 260  
 Neu-Bornyval 246  
 Neu-Fuchsin 331  
 Neurin 415  
 Neurodin 141, 312  
 Neuronal 134  
 Neutraltryptaflavin 480  
 Neu-Urotropin 349  
 Nikotin 431, 826  
 Nikotinsäure 436  
 Nikotyrin 431, 435  
 Ninhydrin 92  
 Nirvanin 523  
 Nirvanol 133  
 Nitrile 147  
 Nitroäthan 142

- Nitroanilin 304  
 Nitrobenzaldehyd 234  
 p-Nitrobenzaldehydcholin 408  
 Nitrobenzoesäure 235  
 Nitrobenzol 231, 820  
 m-Nitrobenzoylcholin 408  
 Nitrodiazimidphenylarsinsäure 693  
 Nitrodimethylin 146  
 Nitroform 142  
 Nitroglycerin 145  
 Nitromethan 142  
 Nitronaphthol 235  
 Nitropentamminmetallsalze 399  
 Nitropentan 142  
 Nitrophenol 233  
 o-Nitrophenyl- $\beta$ -acetylmilchsäureester 528  
 Nitrophenylpropionsäure 235  
 Nitroprussidnatrium 151  
 Nitropyridin 430  
 Nitrosalizylsäure 235  
 Nitrosoäthylen 142  
 Nitrosocholin 408  
 Nitromethylurethan 142  
 Nitrosophenol 231  
 Nitrosophenylarsinsäure 679, 689  
 Nitrothiophen 274  
 Nitrotoluol 232  
 Nononaphthen 239  
 Norapomorphin 580  
 Noratropin 498  
 Nordionin 573  
 Norkodein 571  
 Norkodeinessigsäureäthylester 572  
 Norkokain 509  
 Nor-Koralysin 599  
 Nor-Korydalin 599  
 Normorphin 570  
 Normorphinallyläther 572  
 Normorphinamyläther 571  
 Normorphinäthyläther 571  
 Normorphincyanid 571  
 Nortropanol 504  
 $\psi$ -Nortropanol 505  
 Nortropin 504  
 $\psi$ -Nortropin 505  
 Nosophen 228  
 Novalgin 608  
 Novaspirin 203  
 Novatophan 471  
 Novokain 526
- 0
- Ölsäure 100  
 Önantholdioxim 198  
 Oktan 69  
 Oktohydronikotin 436  
 Oktohydrophenanthren 239  
 Oktylalkohol 73, 74  
 Olefine 70  
 Opiansäure 592  
 Optochin 541  
 Orange IV 662  
 Orcin 182  
 Orexin 633  
 Orthoameisensäure 84  
 Orthodioxymonometethyläther 186  
 Orthodioxymethyläther 187  
 Orthodioxymonoäthyläther 187  
 Orthoessigsäure 84  
 Orthoform 521  
 Orthoform, neu 521  
 Orthooxazin 483  
 Oscein 500  
 Osotetrazin 635  
 Oxaläthylen 622  
 Oxalatonitril 148  
 Oxalmethylin 622  
 Oxalpropylin 623  
 Oxalsäure 99  
 Oxalsäureäthylester 121  
 Oxamid 124, 127  
 Oxaphor 257  
 Oxazin 483  
 Oxazol 426  
 Oxim 667  
 Oxime 198  
 Oxindol 421, 422  
 Oxoniumsalze 271  
 p-Oxy-m-acetylaminobenzoessäuremethylester 529  
 Oxyacetylaminophenylarsinsäure 688  
 Oxyaldehyde 90  
 Oxyaminobenzoessäure 304  
 Oxyaminobuttersäure 289  
 Oxyaminophenylarsenoxyd 697  
 Oxyaminophenylarsin 675  
 Oxyaminopropionsäure 289  
 $\epsilon$ -Oxyamyltrimethylammoniumchlorid 412  
 Oxyäthylammoniumhydroxyd 405  
 Oxyäthylidenkampfer 258  
 Oxyäthylnorkodein 572  
 Oxyäthylsulfosäure 166



- Oxyazipurin 654  
 Oxybenzaldehyd 196  
 Oxybenzoesäure 200  
 o-Oxybenzylalkohol 194  
 Oxybenzylidenaminophenylarsinsäure 686  
 Oxybenzylidenarsinsäure 694  
 Oxybuttersäure 97  
 $\beta$ -Oxybuttersäureamid 124  
 Oxychinaseptol 472  
 Oxychinolin 468, 472  
 o-Oxychinolinkarbonsäure 472  
 Oxychinolinkarbonsäureester 520  
 o-Oxychinolinsulfosäure 473  
 Oxycolchicin 239  
 m-Oxy- $\alpha$ -cyanzimtsäure 149  
 p-Oxy-m-diäthylaminobenzoessäuremethylester 522  
 p-Oxy-m-dimethylaminobenzoessäuremethylester 522  
 Oxydimorphin 570  
 p-Oxy-m-formylaminobenzoessäuremethylester 529  
 o-Oxyhexamethyl-p-rosanilin 331  
 Oxyhydrochinin 329  
 Oxyhydrochinon 183  
 Oxyjodbenzoessäure 819  
 Oxyjodochinolinsulfosäure 471  
 Oxyjodochlorchinolin 471  
 Oxykampfer 256, 257, 821  
 Oxykarbanil 316  
 Oxykarbanilsäure 316  
 o-Oxy-p-karbonsäuremethylesteranilido-acetylanilido-o-oxy-m-karbonsäuremethylester 531  
 Oxyketone 93  
 Oxymalachitgrün 231  
 p-Oxy-m-methylaminobenzoessäuremethylester 522  
 Oxymethylanilin 404  
 Oxymethylenkampfer 257, 821  
 Oxymethyltrimethylammoniumchlorid 411  
 Oxymethyltropan 830  
 Oxynaphthochinon 217  
 Oxynaphthoesäuren 206  
 4-Oxynaphthyläthylamin 374  
 Oxynaphthylmethylen dimethylamid 279  
 Oxynaphthyl-o-oxy-m-toluylsäure 203, 208  
 Oxynitrile 147  
 Oxyphenacetinsalicylat 326  
 Oxyphenoxazon 483  
 p-Oxyphenylaminoketon 355  
 p-Oxyphenyl- $\alpha$ -aminopropionsäure 377  
 p-Oxyphenylamyl dimethylamin 358  
 Oxyphenylarsenoxyd 696  
 Oxyphenylarsinsäure 678  
 p-Oxyphenyläthanolamin 355  
 p-Oxyphenyläthyl-N-äthylamin 356  
 $\beta$ -Oxyphenyläthylamin 353  
 p-Oxyphenyläthylamin 378  
 $\beta$ -p-Oxyphenyläthylbenzylamin 359  
 p-Oxyphenyläthyl-3-4-dimethoxybenzylamin 360  
 p-Oxyphenyläthyl-N-dimethylamin 356  
 p-Oxyphenyläthyl-N-methylamin 356  
 p-Oxyphenyläthyl-3-4-methylenedioxybenzylamin 360  
 p-Oxyphenyläthylpiperidin 360  
 p-Oxyphenyläthyltrimethylammoniumjodid 415  
 p-Oxyphenyläthylurethan 141  
 p-Oxyphenylbutyldimethylamin 358  
 Oxyphenylchinolindikarbonsäure 471  
 Oxyphenylchinolinkarbonsäure 469  
 p-Oxy-o-phenylen diamin 344  
 Oxyphenylkarbaminsäure 317  
 p-Oxyphenyl-3-methoxy-4-oxybenzylamin 359  
 p-Oxyphenylmethylamin 352  
 o-Oxyphenyloxyessigsäure 813  
 Oxyphenylpropylalkohol 194  
 Oxyphenylpropyldimethylamin 353, 359  
 p-Oxy-m-phenylsulfosäureaminobenzoessäuremethylester 530  
 Oxyphenylurethan 312  
 Oxypropionsäure 97  
 Oxypropylenhexamethyldiammoniumchlorid 414  
 Oxypropylenkampfer 258  
 Oxypropyltrimethylammoniumhydroxyd 411  
 Oxypurin 636, 637  
 Oxypyridin 430  
 Oxypyrondikarbonsäure 271  
 Oxyquecksilberacetylaminobenzoessäure 736  
 Oxyquecksilberaminobenzoessäure 735  
 Oxyquecksilberanilin 732  
 Oxyquecksilberanthranilsäure 735  
 Oxyquecksilberbenzoessäure 733  
 Oxyquecksilberchlorbenzoessäure 737  
 Oxyquecksilberchlorphenolnatrium 731

Oxyquecksilber-N-dimethylaminobenzoesäure 736  
 Oxyquecksilber-N-glycinaminobenzoesäure 736  
 Oxyquecksilberguajakolnatrium 730  
 Oxyquecksilberjodbenzoesäure 737  
 Oxyquecksilberkresolnatrium 729, 730, 731  
 Oxyquecksilberkresotinsäure 738  
 Oxyquecksilbermethoxybenzoesäure 738  
 Oxyquecksilber-N-methylaminobenzoesäure 736  
 Oxyquecksilbernitrobenzoesäure 737  
 Oxyquecksilberphenolnatrium 731  
 Oxyquecksilberoxymethylbenzoesäure 738  
 Oxyquecksilberphenoldisulfosäure 732  
 Oxyquecksilberphenolnatrium 729, 730  
 Oxyquecksilberphenylglycinnatrium 732  
 Oxyquecksilberpropionsäure 728  
 Oxyquecksilbersalizylsäure 734  
 Oxyquecksilbersulfosalizylsäure 738  
 Oxyquecksilbertymolnatrium 730  
 Oxyquecksilbertoluylsäure 737  
 Oxyquecksilberxylenolnatrium 729  
 Oxsantonin 265  
 Oxselenonaphthen 720  
 Oxytoluylsäure 203  
 Oxyzimtsäure 207

## P

Palmatin 600  
 Palmitylcholin 407  
 Papaveraldin 587  
 Papaveraldinchlormethylat 589  
 Papaverin 556, 558  
 Papaverinchlormethylat 588  
 Papaverinol 587  
 Papaverinolchlormethylat 588  
 Parachloralose 110  
 Paraform 86  
 Paraformaldehyd 86  
 Parafuchsin 330  
 Parakodin 570  
 Paraldehyd 87, 88  
 Paraoxazin 483  
 Paratophan 827  
 Paraxanthin 640, 649  
 Paraxin 652  
 Parvolin 429  
 Pelletierin 532  
 Pentaäthylphloroglucin 266, 267  
 Pentabromphenol 225

Pentachloräthan 106  
 Pentachlorphenol 225  
 Pental 71, 236  
 Pentamethylen 235  
 Pentamethylendiamin 341  
 Pentamethylendinormorphin 571  
 Pentan 68  
 Pentanonisoxim 457  
 Pentanonoxim 462  
 Pentaoxyanthrachinon 219  
 Pentosen 91  
 Perchlorameisensäuremethylester 113  
 Perchloräthylen 106  
 Peronin 567  
 Pertonal 319  
 Phenacetin 528  
 Phenacetinkarbonsäure 328  
 Phenacetinsulfosäure 328  
 Phenanthren 172  
 Phenanthrenchinon 222  
 Phenanthrenchinonsulfosäure 222, 561  
 Phenanthrenkarbonsäure 207, 561  
 Phenanthrensulfosäure 209, 561  
 Phenanthridin 474  
 Phenanthrochinolin 474  
 Phenantrol 180, 561  
 Phenantrolchinon 222, 562  
 Phenanthrylamin 335  
 Phenanthrylhydrazin 662  
 Phenazin 633  
 Phenazin-bis-arsinsäure 695  
 Phenazonium 633  
 Phenegol 732  
 p-Phenetidin 316  
 p-Phenetidinacetylsalizylsäure 327  
 p-Phenetidinmalonylsäure 327  
 Phenetol 185  
 p-Phenetolharnstoff 327  
 p-Phenetolkarbamid 327  
 $\alpha$ -Phenetylol 814  
 Phenokoll 323  
 Phenol 174, 529  
 Phenoläther 529  
 Phenolätherschwefelsäure 194  
 Phenolate 724  
 Phenolphthalein 221, 818  
 Phenolphthaleinoxim 819  
 Phenolsulfophthalein 819  
 Phenolsulfosäuren 208  
 Phenoltetrachlorphthalein 818  
 Phenoltetrachlorphthaleindiacetat 818

- Phenosal 327  
 Phenoxazin 483  
 Phenthiazin 484  
 Phenylacetylcholin 408  
 Phenylacetylleukgoninmethylester 107  
 Phenylakrylsäure 207, 493  
 Phenylallylalkohol 194  
 Phenylamin 301  
 Phenylaminoacetnitril, 230  
 Phenylaminoazoschwefelsäure 662  
 Phenylaminoessigsäuremethylester 523  
 Phenylanilin 307  
 Phenylarsenoxyd 696  
 Phenylarsenoxydglycin 698  
 Phenylarsin 674  
 Phenylarsinsäure 678  
 Phenyläthanolamin 354  
 Phenyläthanol-N-methylamin 356  
 Phenyläthylalkohol 814  
 Phenyläthylamin 352  
 Phenyläthylhydantoin 133  
 Phenyläthylketon 197  
 Phenyläthylmalonylharnstoff 120  
 $\beta$ -Phenyläthyl-N-methylamin 355  
 1-Phenyl-2-äthyl-3-methyl-4-diäthyl-aminopyrazolon 609  
 Phenyläthylurethan 141  
 Phenylazoimid 633  
 Phenylbenzimidazol 628  
 Phenylbenzylmethyläthylammoniumjodid 396  
 Phenylblau 328  
 Phenylbuttersäure 207  
 Phenylchinaldin 467, 546, 550  
 Phenylchinolin 549  
 Phenylchinolindikarbonsäure 469, 828  
 Phenylchinolinkarbonsäure 468  
 Phenylchinolinkarbonsäureamid 470  
 Phenylchlorarsin 675  
 Phenylcinchoninsäure 468  
 Phenylcinchoninsäureäthylester 470  
 Phenylcinchoninsäureamid 470  
 Phenylcinchoninsäureäthylester 470  
 Phenylcinchoninsäurehexamethylentetramin  
 Phenyl-dihydrochinazolin 632 [827  
 1-Phenyl-2-4-dimethyl-3-p-amino-benzoylpyrazolon 614  
 1-Phenyl-2-3-dimethyl-5-anilido-pyrazolon 616  
 1-Phenyl-2-3-dimethyl-5-benzoylimino-pyrazol 616  
 1-Phenyl-2-4-dimethyl-3-benzoyl-methylolpyrazolon 614  
 1-Phenyl-2-4-dimethyl-3-diäthylamino-methylpyrazolon 613  
 1-Phenyl-2-3-dimethyl-4-diäthylamino-pyrazolon 609  
 1-Phenyl-2-3-dimethyl-4-dimethylamino-methylpyrazolon 612  
 1-Phenyl-2-4-dimethyl-3-dimethylamino-methylpyrazolon 613  
 1-Phenyl-2-3-dimethyl-4-dimethylamino-5-pyrazolon 608  
 1-Phenyl-2-4-dimethyl-3-methylol-pyrazolon 613  
 N-Phenyl-3-5-dimethylpyrazol 602  
 N-Phenyl-3-5-dimethylpyrazolehlor-methylat 602  
 N-Phenyl-3-5-dimethylpyrazoljod-methylat 602  
 N-Phenyl-3-5-dimethylpyrazolsulfosäure  
 Phenyl-dimethylpyrazolon 606, 614 [603  
 1-Phenyl-2-4-dimethyl-3-pyrazolon 615  
 1-Phenyl-2-3-dimethyl-5-pyrazolon-4-aminomethansulfosäure 608  
 1-Phenyl-2-3-dimethyl-5-pyrazolon-4-amethylaminomethansulfosäure 608  
 Phenyl-dithiobiuret 719  
 o-Phenyläthylamin 373  
 Phenylendiamin 342  
 Phenyllessigsäure 207  
 Phenyllessigsäureamid 214  
 Phenylglycinamidarsinsäure 685  
 Phenylglycinarsendisulfid 699  
 Phenylglycinarsin 675  
 Phenylglykokoll 288, 311  
 Phenylglykol 814  
 Phenylglykolyltropein 494  
 Phenylglyoxal 198  
 Phenylguanazol 634  
 Phenylharnstoff 291  
 $\alpha$ -Phenylhydrakrylsäure 485  
 Phenylhydrazin 656  
 Phenylhydrazinlävulinsäure 659  
 Phenylhydroxylamin 666  
 Phenylisocyanchlorid 231  
 Phenylkakodyloxyd 696  
 Phenylkakodylsäure 678  
 Phenylkarbaminsäure 311  
 Phenylkarbaminsäureäthylester 312  
 Phenylkarbaminsäurediäthylaminoäthanol-ester 290, 518

- Phenylkarbaminsäureekgoninmethylester 519  
 Phenylkarbylaminchlorid 231  
 Phenylkrotonsäure 208  
 2-Phenyl-8-methoxychinolin-4-karbonsäure 827  
 Phenylmethoxyloxyquecksilberpropionsäure 729  
 1-Phenyl-3-methyl-5-anilidomethylpyrazoloniumchlorid 616  
 1-Phenyl-3-methyl-5-benzoyliminomethylpyrazoloniumchlorid 616  
 Phenylmethylochinolinkarbonsäure 469  
 2-Phenyl-6-methylchinolin-4-karbonsäure 827  
 Phenylmethyloyanamid 811  
 Phenylmethylnkarbinol 814  
 Phenylmethylnketon 197  
 1-Phenyl-3-methyl-6-pyridazon 630  
 N-Phenyl-5-methylpyrazol-3-karbonsäure 602  
 1-Phenyl-3-methylpyrazolon 607  
 Phenylnitramin 312  
 Phenylloxychinolinkarbonsäure 469  
 Phenylpropanolamin 355  
 Phenylpropionsäure 208  
 $\beta$ -Phenylpropionylloholin 408  
 Phenylpropylamin 352  
 Phenylpropylketon 197  
 N-Phenylpyrazol-3-5-dikarbonsäure 603  
 Phenylselenoglykokollkarbonsäure 720  
 Phenylsemikarbazid 661  
 Phenylstibinsäure 710  
 4-Phenyl-1-4-sulfanazan 813  
 Phenylthioharnstoff 299  
 1-Phenyl-2-3-4-trimethylpyrazolon 612  
 Phenylurethan 312  
 Phesin 328  
 Phloroglucin 183  
 Phlorol 177  
 Phoron 92  
 Phosgen 114  
 Phosphatol 186  
 Phosphin 477, 668  
 Phosphonium 668  
 Phosphoniumbasen 396  
 Phosphorsäuremethylester 809  
 Phosphorwasserstoff 668  
 Phthalidkarboxyltropain 495  
 Phthalimid 215  
 Phthalimidoacetondiamylsulfon 164  
 Phthalimidoacetondiphenylsulfon 164  
 Phthalsäure 206  
 Phthalylaminophenylarsinsäure 684  
 Phthalylloholin 408  
 Phthalylidiekgonindimethylester 507  
 Physostigmin 555  
 Pikolin 429  
 Pikolinsäure 436  
 Pikraminsäure 234, 305  
 Pikrinsäure 234, 528  
 Pilokarpin 627  
 Pimelinketon 238  
 Pinakone 84  
 Pinen 241  
 Pipekolin 440  
 Pipekolinsäure 452  
 Piperazin 632  
 Piperidin 399, 438  
 Piperidinguajakolat 186  
 Piperidinium 390  
 Piperidin- $\alpha$ -karbonsäure 452  
 Piperidon 457  
 Piperidylantipyrin 619  
 Piperidyläthylamin 374  
 Piperidylmethylenoxybenzylammonium 405  
 Piperin 455  
 Piperinsäure 208  
 Piperinsäurepiperidid 455  
 Piperonal 197, 455  
 Piperonylalkohol 815  
 2-Pyperonylochinolin-4-karbonsäure 829  
 Piperonylsäure 208, 455  
 Platinammoniak 397  
 Platincyannatrium 151  
 Polyoxymethylanthrachinone 218  
 Propan 68  
 Propäsin 525  
 Propargylalkohol 83  
 Propenylarsinsäure 837  
 Propionsäure 101  
 Propion 92  
 Propionamid 124  
 Propionsäuretrichlorbutylester 122  
 Propionylaminophenol 315  
 Propionylloholin 407  
 Propionyläthylamin 284  
 Propionyldipropylamin 284  
 Propionylmorphin 568  
 Propionyl-p-phenetidin 322  
 N-Propionylpiperidin 451

Propylaldehyd 88  
 Propylalkohol 73—77  
 Propylamin 279  
 Propylbenzol 170  
 N-Propylbenzylkonhydriniumjodid 395  
 N-Propylbenzylkoniniumjodid 392, 395  
 Propylchlorid 106  
 Propylcholin 413  
 Propylen 71  
 Propylenpseudothioharnstoff 298  
 Propylenthioharnstoff 299  
 Propylidendiäthylsulfon 157  
 Propylidendimethylsulfon 157  
 Propylimidazol 623  
 Propyllupetidin 442  
 Propylnorkodein 572  
 N-Propylnormorphin 571  
 p-Propyloxyphenylkarbamid 327  
 p-Propyloxyphenylthiokarbamid 327  
 Propylphenacetin 321  
 Propylphenylkarbaminsäurediäthylamino-  
   äthanolester 518  
 Propylpiperidin 440, 442  
 Propylurethan 139  
 Protokatechualdehyd 196  
 Protokatechusäure 204  
 Providol 371  
 Pseudoatropin 494  
 Pseudoephedrin 357  
 Pseudohyoscyamin 499  
 Pseudokonhydrin 443  
 Pseudokymol 171  
 Pseudomorphin 470  
 Pseudopelletierin 532  
 Pseudotropin 504  
 Pseudotropinbenzoesäureester 506  
 Palegon 248, 250  
 Purgatin 220  
 Purgon 222  
 Purin 635  
 Purpurin 219  
 Putrescin 341  
 Pyramidon 608  
 [3]-Pyramidon 615  
 Pyrantin 322  
 Pyrazin 631  
 Pyrazol 601  
 Pyrazolidin 605  
 Pyrazolidon 620  
 Pyrazolin 605  
 Pyrazolon 605

Pyridazin 629  
 Pyridazon 629  
 Pyridin 399, 427  
 Pyridinohlormethylat 390  
 Pyridinkarbonsäure 436  
 $\beta$ -Pyridyl- $\delta$ -butylenmethylamin 435  
 Pyrididylpyrrol 430  
 Pyrimidin 630  
 Pyrocin 657  
 Pyrogallol 183  
 Pyrogallolmonoacetat 193  
 Pyrogalloltriacetat 193  
 Pyrogalloltrisalicylat 193  
 Pyrogallussäure 184  
 Pyron 270, 271  
 Pyrondikarbonsäure 271  
 Pyrosal 620  
 Pyrrodiazol 634  
 Pyrrol 418  
 Pyrrolidin 422  
 2-Pyrrolidinkarbonsäure 424  
 Pyrrolidon 457  
 Pyrrolin 422  
 $\alpha$ -Pyrrolkarbonsäure 419  
 Pyrrolpyridin 430

## Q

Quebrachin 527  
 Quecksilberdiacetylbenzoesäure 742  
 Quecksilberdiaminobenzoessäure 742  
 Quecksilberdiäthyl 725, 727  
 Quecksilberdibenzoessäure 741  
 Quecksilberdimethyl 725, 727  
 Quecksilberdinitrobenzoessäure 742  
 Quecksilberdioxybenzoessäure 741  
 Quecksilberdipropionsäure 727  
 Quecksilberformamid 724  
 Quercit 240

## R

Resaldol 212  
 Resorcin 181  
 Resorcin dimethyläther 187  
 Resorcinmonoacetat 193  
 Resorufin 221, 483  
 Rhatanin 288  
 Rheumatin, 553  
 Rhodan 155  
 Rhodanalkyle 155  
 Rhodiumammoniake 397  
 Ristin 209  
 Rosauilin 329, 330

p-Rosanilin 330  
 Rosenöl 814  
 Rosinduline 633  
 Rufigallussäure 220

## S

Sabinen 241  
 Sabinol 243  
 Saccharin 216  
 Safranin 633  
 Safrol 189  
 Sajodin 119, 716  
 Salen 211  
 Saliformin 349  
 Saligallol 193  
 Saligenin 194, 814  
 Salimenthol 246  
 Saliphen 323  
 Salipyrin 620  
 Salizylaldehyd 196  
 Salizylamid 213  
 Salizylanilid 310  
 Salizyldiäthylamin 285  
 Salizylmethylphenylhydrazon 650  
 Salizylphenetidin 324  
 Salizylquecksilber 734  
 Salizylsäure 200  
 Salizylsäureacetyl-p-aminophenolester 326  
 Salizylacetylmethylester 210  
 Salizylamylester 210  
 Salizyläthyleneester 210  
 Salizyläthylenglykolester 210  
 Salizyläthylester 210  
 Salizyläthylglykolsäureester 211  
 Salizylbernsteinsäure 213  
 Salizylsäureborneolester 246  
 Salizyldichlorhydrinester 210  
 Salizylester 209  
 Salizylmentholester 246  
 Salizylmethoxymethylester 210  
 Salizylmethylester 210, 529  
 Salizylmethylglykolsäureester 211  
 Salizyl- $\beta$ -naphthylester 211  
 Salizyl-p-phenetidin 323  
 Salizylphenolester 192  
 Salizylphenylester 211  
 Salizylsäuresulfodiäthylamid 817  
 Salochinin 553  
 Salol 192, 211  
 Salpetersäureester 145  
 Salpetrigsäureäthylester 144

Salpetrigsäureester 143  
 Salvarsan 702  
 Santonan 265  
 Santonansäure 265  
 Santonin 261  
 Santoninamin 264  
 Santoninoxim 264  
 Santoninsäure 262  
 Santonsäure 263  
 Sarzin 636  
 Säureamide 286  
 Säureamidmetalle 724  
 Säurefuchsin 820  
 Säureimide 287  
 Säureureide 214, 291  
 Schwefeldiäthyl 154  
 Schwefeldimethyl 154  
 Schwefelkohlenstoff 152  
 Schwefelquecksilberbenzoesäure 740  
 Schwefelsäure 166  
 Schwefelsäureatropinester 497  
 Schwefelsäurediäthylester 123  
 Schwefelsäuredimethylester 123, 808  
 Schwefelwasserstoff 151  
 Selenharnstoff 720  
 Selenindigo 720  
 Selenisotrehalose 720  
 Selenmethylenblau 721  
 Selenopyrin 619, 722  
 Selenosaccharin 721  
 Selenosalizylsäure 720  
 Semikarbazid 656  
 Senfgas 811  
 Senföle 156  
 Sepin 412  
 Sepsin 341  
 Septakrol 480  
 Skatol 420, 826  
 Skatoxyl 421  
 Skopolamin 499  
 Skopolaminschwefelsäure 501  
 Skopoleine 502  
 Skopolin 499  
 Sodophthalyl 818  
 Solarson 706  
 Somnal 112  
 Somnifen 132  
 Sozodol 229  
 Sozodolsäure 229  
 Spartein 583  
 Spermin 632

Spirarsyl 701  
 Spirosal 211  
 Stachydrin 424  
 Stibine 710  
 Stibinsäuren 710  
 Stiboniumbasen 396, 710  
 Stovain 516  
 Stovarsol 688  
 Strychnidin 555  
 Strychnin 527, 553  
 Strychninoxid 555  
 Strychnolin 554  
 Stypticin 596  
 Styptol 596  
 Styrakol 207  
 Styrakrol 186  
 Suberon 238  
 Suberonisoxim 457  
 Suberonoxim 462  
 Subkutin 524  
 Succinamyl-p-phenetidin 322  
 Succinylcholin 407  
 Succinylidinitril 148  
 Succinyltropin 493  
 Sulfaldehyd 155  
 Sulfamide 816  
 Sulfaminol 718  
 Sulfanilsäure 304  
 Sulfanilsäureamid 817  
 Sulfanilsäurediäthylamid 817  
 Sulfinbasen 396  
 Sulfine 154  
 Sulfinsäuren 166  
 Sulfocyanalkyle 155  
 Sulfocyanensäure 155  
 Sulfocyanwasserstoff 155  
 Sulfoisocyanalkyle 156  
 Sulfoisocyanensäure 155  
 Sulfoisocyanwasserstoff 155  
 Sulfokarbamid 156  
 Sulfonal 157  
 Sulfone 156  
 Sulfoniumbasen 154, 396  
 Sulfophenyldimethylpyrazol 603  
 Sulfosäurealkylester 166  
 Sulfosäuren 102, 165, 208  
 Suprarenin 367  
 Surinamin 288  
 Symphoral 650  
 Synthalin 470

## T

Tannal 205  
 Tannalbin 205  
 Tannigen 205  
 Tannin 205  
 Tannoform 205  
 Tannokase 205  
 Tannokol 205  
 Tannon 205  
 Tannopin 205  
 Taurin 166  
 Taurobetain 410  
 Teloidin 503  
 Terebyltropein 495  
 Terephthalsäure 206  
 Terpinen 241, 255  
 Terpeneol 244  
 Terpinolen 241  
 Tetraamylammoniumchlorid 392  
 Tetraäthylammoniumchlorid 392, 403  
 Tetraäthylammoniumtrijodid 404  
 Tetraäthylarsoniumjodid 397  
 Tetraäthyldiaminotriphenylkarbinol 330  
 Tetraäthylphloroglucin 266, 267  
 Tetraäthylphosphoniumjodid 397  
 Tetraäthylsulfohexan 164  
 Tetraäthylthiuramdisulfid 300  
 Tetrabromalizarin 227  
 Tetrabrom-o-biphenol 226  
 Tetrabromdioxyanthrachinon 227  
 Tetrabromdioxybenzophenon 227  
 Tetrabromdioxydiphenylsulfon 227  
 Tetrabrom-p-diphenylmethan 266  
 Tetrabromhydrochinonphthalein 255  
 Tetrabrom-p-oxylbenzylalkohol 227  
 Tetrabromphenolphthaleinoxim 227  
 Tetrobromphenoltetrachlorphthalein 818  
 Tetrabromphenoltetrachlorphthaleindiacetat 818  
 Tetrachloräthan 106  
 Tetrachlor-o-biphenol 225, 226  
 Tetrachlorchinon 229  
 Tetrachlorkohlenstoff 102, 103  
 Tetrachloroxybenzoesäure 229  
 Tetrachlorphenol 225  
 ac-Tetrahydroacetyl- $\beta$ -naphthylamin 384  
 ac-Tetrahydro-1-5-aminonaphthol 383  
 ac-Tetrahydroäthylacetyl- $\beta$ -naphthylamin 385  
 ac-Tetrahydroäthyl- $\beta$ -naphthylamin 383  
 ar-Tetrahydroäthyl- $\beta$ -naphthylamin 383

- Tetrahydrobenzol 239  
 ac-Tetrahydrobenzoyl- $\beta$ -naphthylamin 384  
 Tetrahydroberberin 597  
 Tetrahydrochinaldin 474  
 Tetrahydro-p-ohinanisol 546  
 Tetrahydrochinolin 473  
 Tetrahydrochinolin-N-karbonsäurediäthyl-aminöthanoleser 519  
 ar-Tetrahydrodimethyl- $\beta$ -naphthylamin 383  
 ac-Tetrahydroformyl- $\beta$ -naphthylamin 384  
 Tetrahydrokarvon 247  
 Tetrahydrokarvonisoxim 461  
 Tetrahydrokymol 241  
 ac-Tetrahydromethylacetyl- $\beta$ -naphthylamin 384  
 Tetrahydromethyl-2-chinolin 474  
 ac-Tetrahydromethylformyl- $\beta$ -naphthylamin 385  
 ac-Tetrahydromethyl- $\beta$ -naphthylamin 383  
 Tetrahydronaphthalin 239  
 ac-Tetrahydro- $\beta$ -naphthobenzylamin 824  
 ac-Tetrahydro- $\alpha$ -naphthylamin 382  
 ac-Tetrahydro- $\beta$ -naphthylamin 379  
 ar-Tetrahydro- $\beta$ -naphthylamin 382  
 ac-Tetrahydro- $\beta$ -naphthyläthylthioharnstoff 824  
 ar-Tetrahydronaphthylendiamin 383  
 ac-Tetrahydro-1-5-naphthylendiamin 383  
 N-ac-Tetrahydro- $\beta$ -naphthylkarbaminsäureäthylester 825  
 ac-Tetrahydro- $\beta$ -naphthylphenylharnstoff 824  
 ac-Tetrahydro- $\beta$ -naphthylphenylthioharnstoff 824  
 ac-Tetrahydro- $\beta$ -naphthylsulfokarbaminsäure 825  
 ac-Tetrahydro- $\beta$ -naphthyltrimethylammoniumchlorid 823  
 Tetrahydronikotyrin 431  
 Tetrahydropapaverolin 587  
 Tetrahydrophenanthren 239  
 Tetrahydro- $\gamma$ -phenylchinaldin 551  
 Tetrahydro-8-phenylchinaldin 474  
 Tetrahydropyrido-3-4-imidazol 627  
 Tetrahydropyrrol 422  
 Tetrahydrosantonilid 265  
 Tetrahydrosantonin 264, 265  
 Tetrahydrotoluol 239  
 N- $\alpha$ - $\beta$ - $\mu$ -Tetrajodimidazol 625  
 Tetrahydrojodphenolphthalein 228  
 Tetrahydrojodphenolphthaleinoxim 227  
 Tetrajodpyrrol 419  
 Tetramethoxybenzylisochinolin 585  
 Tetramethyl-p-aminotriphenylkarbinol 328  
 Tetramethylammoniumchlorid 392, 403  
 Tetramethylammoniumhalogenid 389  
 Tetramethylammoniumhydroxyd 389  
 Tetramethylammoniumtrijodid 404  
 Tetramethylarsoniumjodid 397  
 Tetramethylbenzoesäureamid 213  
 Tetramethyldiaminodioxarsenobenzol 703  
 Tetramethyldiaminoselenazin 721  
 Tetramethylthiodiphenylamin 484  
 Tetramethyltriphenylkarbinol 330  
 Tetramethyldibenzylrosanilin 330  
 Tetramethylen 235  
 Tetramethylendiamin 341  
 Tetramethylharnsäure 645  
 $\alpha$ - $\alpha'$ -Tetramethyl- $\gamma$ -oxyppiperidin 511  
 Tetramethylphosphoniumhydroxyd 668  
 Tetramethylputrescin 341  
 Tetramethylpyrrolidinkarbonsäureamid 425  
 Tetramethylpyrrolinkarbonsäureamid 424  
 Tetramethyltetraminoarsenobenzol 704  
 Tetramethylthiuramdisulfid 300  
 Tetramethylxanthin 643, 644  
 Tetrammine 399  
 Tetranitromethan 142  
 Tetraoxyanthrachinon 219  
 Tetraoxydiaminoarsenobenzol 704  
 Tetraphenylhydrazin 660  
 Tetrazin 635  
 Tetrazol 635  
 Tetronal 158  
 Tetrosen 91  
 Thallin 546, 547, 551  
 Thallinharnstoff 547  
 Thallinthioharnstoff 547  
 Thebain 580, 581  
 Thebainumjodid 582  
 Thebenin 582  
 Thebeniniumbromid 583  
 Thebenol 583  
 Thein 641  
 Theobromin 640, 649  
 Theobrominnatrium 649  
 Theobryl 651  
 Theocin 648  
 Theocin-Natrium 648  
 Theophyllin 640, 648



Thermodin 312, 327  
 Thetin 273  
 Thialdin 286  
 Thiazin 484  
 Thiazol 426, 427  
 Thienyl-8-chinolinkarbonsäure 471  
 Thioaldehyd 155  
 Thioalkohole 153  
 Thioäther 154  
 Thiobisantipyrin 619  
 Thiocyanalkyle 155  
 Thiocyansäure 155  
 Thiodiglykolechlorid 154, 811  
 Thiodiphenylamin 484  
 Thioharnstoff 156, 296  
 Thiohydantoin 292  
 Thiohydantoinessigsäure 292  
 Thioisocyanalkyle 156  
 Thioisocyansäure 155  
 Thiokarbaminsäureäthylester 291  
 Thiokohlensäure 153  
 Thiokoll 187  
 Thiomethylhydantoin 292  
 Thio- $\alpha$ -monazol 426, 427  
 Thionaphthen 274  
 Thioninfarbstoffe 484  
 Thiooxydiphenylamin 718  
 Thioparaldehyd 155  
 Thiophen 274  
 Thiophenaldehyd 274  
 Thiophengrün 331  
 Thiophenkarbonsäure 274  
 Thiophenole 199  
 Thiophosgen 158  
 Thiopyrin 619  
 Thioresorcin 199, 718  
 Thiosinamin 298  
 Thiourethan 291  
 Thioxanthen 275  
 Thioxanthon 275  
 Thiuret 719  
 Thujon 247, 248  
 Thujonmenthonisoxim 459  
 Thymacetin 325  
 Thymegol 732  
 Thymin 630  
 Thymochinon 217  
 Thymol 177, 243, 529  
 Thymolalkohol 195  
 Thymolalkoholpiperidid 450  
 Thymolmethylenäthylamin 359

Oswald, Chem. Konst. u. pharm. Wirkg.

Thymolmethylenäthylamin 359  
 Thymolmethylenäthylamin 359  
 Thymolmethylenpiperidid 444  
 Thymolmethylenpiperidid 444  
 o-Thymotinalkohol-N-piperidid 445  
 Thymotindipiperidid 448, 449  
 N-Thymotinkoniin 451  
 p-Thymotin- $\alpha$ -piperidin 450  
 Thymotinpiperidid 449  
 Thymotin-N-piperidin 444, 445  
 Thymotinsäure 203  
 Thymylmethylenäthylamin 277  
 Thymylmethylenäthylamin 278  
 Thymylmethylenpiperidin 278  
 Thymylmethylen-N- $\alpha$ -piperidin 450  
 Tolidin 347  
 Toluchinolin 466  
 Toluchinon 217  
 Toluidin 302, 484  
 Toluol 170  
 Toluolpiperidid 817  
 Toluolsulfamid 816  
 Toluolsulfodiallylamid 816  
 Toluolsulfodiäthanolamid 817  
 Toluolsulfodiäthylamid 816  
 Toluolsulfomorpholid 817  
 Toluolsulfonyl-p-phenyldiamin 817  
 Toluylsäure 678  
 Toluyldiamin 845  
 $\alpha$ -Toluylsäureamid 214  
 p-Toluylsäureamid 213  
 Toluylsäuren 199  
 Tolylaminoacetoneitril 230  
 Tolyldiazin 657  
 p-Tolyldimethylsulfon 813  
 Tolylnitril 230  
 Tolyppyrizin 697  
 Tolyssal 620  
 Tolysemokarbazid 661  
 Tolsin 471  
 Toxynon 736  
 Triacetin 120  
 Triacetonalamin 454, 511  
 Triacetonamin 454  
 Triacetylallussäureäthylester 213  
 2-4-5-Triamino-6-oxypyrimidin 631  
 Triaminophenazenselenonium 721  
 Triaminoselenazin 721  
 Triamino-m-tolyldiphenylkarbinol 330  
 Triaminotriphenylmethan 330  
 Triaminotriphenylstibintetrachlorhydrat 714

- Triamine 399  
 Trianilinkarbinol 329  
 Trianisylguanidin 528  
 Triäthylamin 280  
 Triäthylharnstoff 137  
 Triäthylhomomuskarin 826  
 Triäthylkarbimid 151  
 Triäthylkarbinol 82  
 Triäthylmethyllammoniumchlorid 403  
 Triäthyloxyäthylammoniumhydroxyd 413  
 Triäthylphlorogluzin 267  
 Triäthylstibin 710  
 Triäthylsulfondiphenylbutan 161  
 Triäthylsulfonmethylbutan 161  
 Triäthylsulfonphenylbutan 162  
 Triazin 634  
 Triazobenzol 633, 665  
 Triazol 634  
 Tribrombutylalkohol 115  
 Tribromessigsäure 116  
 Tribromhydrin 115  
 $\alpha$ - $\beta$ - $\mu$ -Tribromimidazol 624  
 Tribromphenol 225  
 Tribromphenoxyessigsäure 229  
 Tribrom-m-Xylenol 226  
 Trichloracetaldehyd 108  
 Trichloraminoäthylalkohol 112  
 Trichloräthan 105  
 Trichloräthylalkohol 107  
 Trichloräthylen 106  
 Trichlorbenzol 223  
 Trichlorbuttersäure 113  
 Trichlorchinon 229  
 Trichloressigsäure 113  
 Trichloressigsäuretrichlorbutylester 121  
 Trichlorhydrin 106, 108  
 Trichlorisobutylalkohol 107  
 Trichlorisopropylalkohol 107  
 Trichlormethan 102, 103  
 Trichlorphenol 225  
 Trichlorphenoxyessigsäure 229  
 Trichlorpropan 106  
 Trichlorpseudobutylalkohol 107  
 Trichlor-p-rosanilin 331  
 Trichlortertiärbutylalkohol 107  
 Tridekylamin 282  
 Trigemin 113  
 Triglinsäure 503  
 Trigonellin 437  
 $\alpha$ - $\beta$ - $\mu$ -Trijodimidazol 625  
 Trijodmethan 117  
 Trijodkresol 228  
 Trikamphorylarsinsäure 694  
 Triketohydrindenhydrat 92  
 Trillit 233  
 Trimethoxy-p-rosanilin 331  
 Trimethylacetamid 126  
 Trimethylacetone 85  
 Trimethylamin 277, 283  
 Trimethyl- $\beta$ -aminoäthylammoniumhydroxyd 409  
 Trimethylaminobenzoessäure 308  
 Trimethylarsin 674  
 Trimethyläthylen 71, 529  
 Trimethylbenzobetain 410  
 Trimethylbenzol 171  
 Trimethylbenzylammoniumbromid 405  
 Trimethylbromäthylammoniumbromid 410  
 Trimethyl-p-bromphenylammoniumhydroxyd 405  
 Trimethylcolohicinsäure 338  
 Trimethylcolohicinsäuremethylester 338  
 Trimethylcyclohexan 239  
 Trimethyldioxypurin 643, 644, 650  
 Trimethylen 235  
 Trimethylen-diamin 341  
 Trimethylenimin 418  
 Trimethylenoxyd 288  
 Trimethylglykokoll 410  
 Trimethylharnsäure 645, 653  
 Trimethylhexanonisoxim 460  
 $\alpha$ - $\beta$ - $\mu$ -Trimethylimidazol 623  
 Trimethylmethylenaphtholammonium 404  
 Trimethylneurin 416  
 $\alpha$ - $\alpha'$ -Trimethyl- $\gamma$ -oxypiperidin 511  
 Trimethyloxypurin 647  
 1-3-7-Trimethyl-2-oxypurin 638  
 Trimethylphenol 179  
 p-Trimethylphenolammonium 404  
 Trimethylphenylammoniumhalogenid 389  
 Trimethylphenylammoniumhydroxyd 404  
 Trimethylphosphin 668  
 Trimethylphosphinoxid 669  
 Trimethylphosphinsulfid 669  
 Trimethylpiperidin 440  
 Trimethylpiperidodäthylsulfonal 443  
 Trimethylrosanilin 329  
 Trimethylstibin 710  
 Trimethylsulfhydrin 397  
 Trimethyl-p-toluydylammoniumhydroxyd 405  
 Trimethylxanthin 641, 643, 649

- Trinitroanisol 234  
 Trinitrobenzol 234  
 Trinitromethan 142  
 Trinitrotoluol 233  
 Trional 158  
 Trionalkarbonsäure 163  
 Trioxyaanthrachinon 219, 220  
 Trioxybenzoesäure 204  
 Trioxybenzole 183  
 Trioxybenzylidenaminophenylarsinsäure 686  
 Trioxybenzylidenarsinsäure 694  
 Trioxymalachitgrün 331  
 Trioxymethylanthrachinon 218, 219  
 Trioxymethylen 86  
 2-3-4-Trioxyphenyläthylamin 371  
 2-3-4-Trioxyphenylaminomethylketon 372  
 Trioxypurin 645, 653  
 Triphenetylguanidin 528  
 Triphenin 322  
 Triphenylamin 332  
 Triphenylarsin 675  
 Triphenylarsinoxidchlorid 676  
 Triphenylimidazol 628  
 Triphenylmethan 171, 328  
 Triphenylrosanilin 328, 330  
 Triphenylstibin 710  
 Triphenylstibinsäure 713  
 Triphenylstibinsulfid 713  
 Trisalizylsäureglyzerinester 210  
 Trithioaldehyd 155  
 Trithioaminophenylarsinsäure 695  
 Tritol 233  
 Tritoluyllarsin 675  
 Tritoluylosanilin 331  
 Tropakokain 508  
 Tropan 485  
 Tropandiol 505  
 Tropanol 484  
 Tropanon 505  
 Tropäolin 662  
 Tropasäure 485, 499  
 Tropasäureoscinester 500  
 Tropasäureskopolinester 499  
 r-Tropasäure-i-tropinester 486  
 Tropeine 493  
 Tropeiniumbasen 829  
 Tropen 503  
 Tropen-2-karbonsäureester 507, 831  
 Tropidin 503  
 Tropigenin 504  
 $\psi$ -Tropigenin 505  
 Tropin 485  
 $\psi$ -Tropin 504  
 $\psi$ -Tropinmandelsäureester 504  
 $\psi$ -Tropasäureester 504  
 Tryptylamin 505  
 $\psi$ -Tryptylamin 505  
 Tryptylhomotropin 830  
 1-Tryptyl-r-oscin 500  
 $\alpha$ -Tryptyl-r-oscin 500  
 Tryptyl- $\beta$ -oxyäthylnortropan 830  
 Tryptyl- $\beta$ -oxyäthylnortropidin 830  
 Tryptyl-2-oxyäthyltropin 830  
 Tryptyl- $\psi$ -tropin 504  
 Truxilline 508  
 Trypaflavin 479  
 Trypanblau 347, 663  
 Trypanrot 347, 663  
 Tryptamin 373  
 Tryptophan 421  
 Tussol 620  
 Tyramin 353  
 Tyrosin 377  
 Tyrosinäthylester 289, 378  
 Tyrosol 194
- U
- Ulmaren 211  
 Uraoil 630  
 Uran 112  
 Ureide 127  
 m-Ureido-p-oxybenzoesäuremethylester 522  
 p-Ureido-m-oxybenzoesäuremethylester 522  
 Ureidosäuren 291  
 Uresin 349  
 Urethane 139, 290  
 Urethanophenylstibinsäure 712  
 Uropherin 649  
 Urotropin 349  
 Uvitoninsäure 437
- V
- Valamin 123  
 Valeriansäureborneolester 246  
 Valeriansäureester 122  
 Valeriansäurediamylamid 125  
 Valeriansäurediäthylamid 125  
 Valeriansäurediisobutylamid 125  
 Valeriansäuredipropylamid 125  
 Valeriansäurementholester 123  
 Valerianylidiamylamin 284

Valerylamid 124  
 Valerylcholin 407  
 Valeryldiäthylamin 284  
 Valeryldipropylamin 284  
 Valerylpiperidin 451  
 Valeryltrimethylammoniumchlorid 404  
 Valeryltrimethylammoniumhydroxyd 416  
 Validol 123, 245  
 Valisan 123, 246  
 Vanillin 196, 529  
 Vanillinalkohol 195  
 Veratrol 187  
 Veronal 130, 809  
 Veronalnatrium 130  
 Veronalquecksilberbenzoesäure 739  
 Vesuvin 664  
 Vinylamin 822  
 Vinylacetonalalkamin 511  
 Vinylimid 417  
 Vinylpyridin 429  
 Vioform 471  
 Vuzin 541, 836

## W

Weinsäure 100, 807

## X

Xanthen 273  
 Xanthin 638  
 Xanthogenamid 291  
 Xanthogensäure 153  
 Xanthon 273  
 Xanthopurpurin 219  
 Xylenol 177  
 Xylenylmethylenpiperidid 447, 449  
 Xylidine 302  
 Xylochloralose 111  
 Xylol 170  
 Xylolbromid 224

Xylolsulfamid 816  
 Xylolsulfodiäthylamid 816  
 Xylolendiamin 345  
 Xylolsäuren 200

## Z

Zimtaldehyd 196  
 Zimtalkohol 194, 814  
 Zimtsäure 207  
 Zimtsäureamid 214  
 Zimtsäureguajakolester 186  
 Zimtsäureharnstoffphenylester 212  
 Zineol 216, 820  
 Zinkdimethyl 725  
 Zinndiäthyl 725  
 Zinndiäthylchlorid 726  
 Zitronensäure-p-phenetidin 323  
 Zyklobutan 235  
 Zykloöital 260  
 Zykloform 525  
 Zyklogeraniol 260  
 Zyklogeraniumsäure 261  
 Zykloheptan 236  
 Zykloheptanon 238  
 Zyklohexadien 239  
 Zyklohexamethylenimin 456  
 Zyklohexan 236, 239  
 Zyklohexanol 240  
 Zyklohexanon 238  
 Zyklohexanonisoxim 457  
 Zyklohexen 239  
 Zyklohexylamin 282, 382  
 Zyklopentadien 236  
 Zyklopentan 235  
 Zyklopentanon 233  
 Zyklopropan 235  
 Zyklotetran 235  
 Zyklotrian 235

# Veränderungen der Kohlenstoffverbindungen im Organismus

## A

Acetaldehyd 764	Aminoantipyrin 801
Acetamid 769	Aminoarsenobenzoessäure 805
Acetamidin 790	Aminoäthylsulfosäure (Taurin) 750, 760, 769
Acetaminobenzarsinsäure 805	Aminobenzaldehyd 761
p-Acetaminophenol 755	Aminobenzoessäure 760, 761, 778, 795
Acetanilid 749, 754, 758, 793	Aminodinitrophenol 784
p-Acetanisidin 755	Aminoguanidin 790
Acetessigester 768	Aminooxybenzoessäure 758
Acetessigsäure 755, 766	p-Aminophenol 749, 751, 756, 795
Aceton 755, 765, 779	p-Aminophenylarsinsäure 801
Acetondikarbonsäure 767	Aminosalizylsäure 760, 795
Acetonitril 760, 770	$\alpha$ -Aminosäuren 752, 755, 791
Acetophenon 775	$\alpha$ -Amino- $\beta$ -thiomilchsäure (Cystein) 762, 771
p-Acetphenetidin 755, 795	$\alpha$ -Aminozimtsäure 792
Acetylaminobenzoessäure 751, 761, 785	Ammoniak 749, 756, 790
Acetyl-p-äthoxychinolin 799	Amylalkohol 763
Acetylierung 761	Amylamin 790
Acetylsalizylsäure 782	Amylen 763
Acetyltolnidin 794, 795	Amylschwefelsäure 769
Acetylkylidin 794	Analgen 799
Adenin 803	Anethol 777
Adipinsäure 785	Anilin 749, 793
Adrenalin 755	Anisol 758, 776
Akridin 800	Anissäure 758, 778
Akrylsäure 767	Anisursäure 777
Alanin 752, 753, 791	Anthracen 772
Aldehydalkohole 765	Antipyrin 758, 801
Aldehyde 748, 757, 764	[3]-Antipyrin 801
Aldehydsäuren 750, 766	Antipyrilharnstoff 801
Aldosen 765	Apfelsäure 767
Alkohole 748, 757, 763	Apfelsäureamid 769
Alkylierung 761	Arsensäure 751
Allantoin 791	Arsenverbindungen 804
Allophansäureamid 769	Asparaginsäure 791
Allophansäureäthylester 769	Äthandisulfosäure 771
Alloxan 769, 790	Äthenylguanidin 790
Alloxantin 790	Äther 765
Allylguaïakol 777	Äthylalkohol 747
Allylthioharnstoff 762	Äthylacetat 751
Ameisensäure 749, 765	Äthylamin 759, 790
Aminierung 760	Äthylbenzol 773
	Äthylendisulfon 772

Äthylenglykol 763  
 Äthylisierung 762  
 Äthylmerkaptan 770  
 Äthylphenyläther 776  
 Äthylschwefelsäure 769  
 Äthylsalizylat 751  
 Äthylsulfid 762, 771  
 Äthylsulfosäure 771  
 Atophan 799  
 Atropin 800  
 Azobenzol 758, 803  
 Azooxybenzol 804

**B**

Benzacetonitril 759, 784  
 Benzalaminoguanidin 790  
 Benzaldehyd 760, 775  
 Benzamid 760, 782  
 Benzbetain 754, 795  
 Benzidin 799  
 Benzoessäure 758, 759, 778  
 Benzoessäureanhydrid 778  
 Benzoessäurephenolester 752, 781  
 Benzoessäuresulfimid 785  
 Benzol 748, 749, 773  
 Benzolsulfosäure 781, 785  
 Benzonitril 784  
 Benzornithursäure 779  
 Benzoylalanin 792  
 Benzoylaminobuttersäure 792  
 Benzoylasparaginsäure 792  
 Benzoyläthoxychinolin 799  
 Benzoylessigsäure 779  
 Benzoylglutaminsäure 792  
 Benzoylharnstoff 782  
 Benzylalkohol 775  
 Benzylamin 775, 796  
 Benzylcyanid 759, 784  
 Bernsteinsäure 766  
 Betain 792  
 Biuret 769, 782  
 Blausäure 760  
 Bleiäthylverbindungen 805  
 Borneol 757  
 Brenzkatechin 749, 776  
 Brenzkatechinmonomethyläther 777  
 Brenztraubensäure 766  
 Bromaldehyd 768  
 Bromalhydrat 757  
 Bromäthyl 768  
 Brombenzoessäure 758, 778, 778, 783

Brombenzol 783  
 Bromessigsäure 768  
 Bromnaphthalin 783  
 Bromnaphthol 784  
 Brombenzol 762  
 Bromoform 763  
 Bromtoluol 768, 773, 783  
 Butylaldehyd 764  
 Butylalkohol 763  
 Butylchloral 750, 768  
 Butyronitril 760, 770

**C**

Chinaldin 799  
 Chinasäure 750, 785  
 Chinäthonsäure 777  
 Chinin 800  
 Chinolin 749, 799  
 o-Chinolinchinon 749, 799  
 Chinon 750, 782  
 Chinotoxin 801  
 Chloraceton 769  
 Chloral 750, 768  
 Chloralhydrat 757  
 Chloralacetophenon 762, 778  
 Chloranil 782  
 Chlorbenzoessäure 758, 773, 778, 783  
 Chlorbenzol 762, 783  
 Chloressigsäure 768  
 Chlornaphthalin 783  
 Chlornaphthol 784  
 Chloroform 758, 768  
 Chlorphenol 783  
 Chlortoluol 773, 783  
 Chrysarobin 776  
 Chrysophansäure 776  
 Cinchonin 800  
 Cinchoninon 800  
 Cinchotoxin 801  
 Citral 787  
 Cyanamid 770  
 Cyanide 760  
 Cyangas 770  
 Cyansäure 770  
 Cyanwasserstoff 770  
 Cystein 749, 755, 766, 762, 770  
 Cystin 755, 770

**D**

Dekarboxylierung 755  
 Desaminierung 752  
 Dextrose 748, 765

Diaminobiphenyl 796  
 Diaminopropionsäure 735, 791  
 $\alpha$ - $\delta$ -Diaminovaleriansäure 779  
 Diäthylmalonylharnstoff 769  
 Diäthylsulfon 772  
 Diazobenzol 804  
 Dibenzamid 782  
 $\alpha$ - $\delta$ -Dibenzoyldiaminoverinansäure 759  
 Dibromdiäthyl-o-toluidin 754  
 Dibromdimethyl-o-toluidin 754  
 Dibromdiphenyl 783  
 Dibromessigsäure 768  
 Dibrom-o-toluidin 754  
 Dichloraceton 757  
 Dichloressigsäure 768  
 Dichloressigsäureäthylester 768  
 Dicystein 770  
 Dimethylakrylsäure 767  
 1-7-Dimethylamino-8-aminoxanthin 754  
 Dimethylaminobenzaldehyd 754, 795  
 Dimethylaminophenyldimethylpyrazolon 801  
 Dimethylanilin 762, 793  
 Dimethylarsinsäure 804  
 Dimethyläthylkarbinol 763  
 Dimethylendiamin 801  
 Dimethylselen 762  
 Dimethyltellur 762  
 Dimethylthioharnstoff 762  
 Dimethyltoluidin 794  
 1-3-Dimethylxanthin(Theophyllin) 754, 803  
 1-7-Dimethylxanthin 803  
 3-7-Dimethylxanthin(Theobromin) 754, 803  
 Dinitroaminophenol 751  
 Dioxybenzol 756, 776  
 Dioxybenzophenon 778  
 Dioxychinolin 799  
 Dioxymethylanthrachinon 776  
 Dioxymethylanthranol 776  
 Dioxynaphthalin 773  
 Dioxypikolinkarbonsäure 797  
 2-6-Dioxypurin 803  
 2-8-Dioxypurin 803  
 2-6-Dioxypyrimidin 803  
 Diphenolketonoxyd 778  
 Diphenyl 774  
 Diphenylamin 753, 793  
 Diphenylarsinsäure 804  
 Diphenylbiuret 782  
 Diphenylimid 792  
 Diphenylmethan 774  
 Diphenylphosphorsäure 782

## E

Entalkylierung 754  
 Entäthylierung 755  
 Entmethylierung 754  
 Erythrit 764  
 Essigsäureäthylester 768  
 Essigsäurephenolester 752  
 Eugenol 777  
 Euxanthon 778

## F

Fluorbenzoesäure 783  
 Fluorescein 783  
 Formanilid 794  
 Furanaldehyd 761, 787  
 Furankarbonsäure 759  
 Furfurakrylsäure 748, 752, 761, 788  
 Furfurakrylsäure 788  
 Furfuralkohol 787  
 Furfuramid 788  
 Furfurmilchsäure 752  
 Furfural 752, 761, 787  
 Furfurpropionsäure 748, 788

## G

Gallacetophenon 756, 778  
 Gallussäure 781  
 Gallusgerbsäure 781  
 Gaultheriaöl 781  
 Gentisinaldehyd 775  
 Gentisinsäure 757, 781  
 Geraniol 787  
 Glukoeyamin 762  
 Glukonsäure 767  
 Glukuronsäure 756  
 Glutaminsäure 791  
 Glutaminsäurenitril 770  
 Glutarsäure 766  
 Glykolaldehyd 765  
 Glykokoll 750, 791  
 Glykolsäure 766  
 Glyoxyldiharnstoff 791  
 Glyoxyldiureid 791  
 Glyoxysäure 766  
 Glyzerin 764  
 Glyzerinsäure 753, 766  
 Guajakol 754, 777  
 Guanidin 790  
 Guanidiessigsäure 762

## H

Halogenphenylmerkaptursäure 762  
 Harnstoff 756, 790

Heptylaldehyd 765  
 Heptylalkohol 750  
 Heteroxanthin 803  
 Hexahydroanthranilsäure 785  
 Hexahydrobenzoesäure 785  
 Hexahydrotetraoxybenzoesäure 785  
 Hexamethylentetramin 795  
 Hexosen 765  
 Hippursäure 778, 796  
 Homogentisinsäure 757, 781  
 Hordenin 796  
 Hydantoin 759  
 Hydantoinensäure 791  
 Hydrazobenzol 758  
 Hydrobenzamid 782  
 Hydrochinon 749, 750, 776  
 Hydrolyse 751  
 Hydrophenanthren 785  
 Hydrouracil 803

## I

Imidomethyluracil 803  
 Indol 753, 797  
 Indolacetursäure 796  
 Indoläthylamin 796  
 Indolessigsäure 796  
 Indoxyl 785, 797  
 Inosit 785  
 Isäthionsäure 761, 771  
 Isoamylalkohol 750  
 Isoamylamin 753  
 Isobarbitursäure 803  
 Isobutylaldehyd 750, 784  
 Isobutylalkohol 750  
 Isobutylbenzol 774  
 Isodialursäure 803  
 Isoharnsäure 803  
 Isopropylalkohol 756, 763  
 Isopropylbenzoesäure 774, 778  
 Isopropylbenzol 773  
 Isosafrol 777  
 Isovaleriansäure 753  
 Isovalerylaldehyd 750, 764  
 Isovanilinsäure 753

## J

Jodanisol 751, 754, 783  
 Jodäthyl 768  
 Jodbenzoesäure 778  
 Jodbenzol 783  
 Jodoanisol 751  
 Jodoform 768

Jodosobenzol 751  
 Jodphenol 754  
 Jodphenolschwefelsäure 783

## K

Kairolin 751, 799  
 Kaprilen 763  
 Kapronitril 770  
 Kakodyl 751  
 Kakodyloxyd 804  
 Kakodylsäure 751, 804  
 Kampfansäure 787  
 Kampfer 757, 786  
 Kampferkarbonsäure 787  
 Kapronitril 760  
 Karbaminsäure 759  
 Karbaminthioglykolsäure 771  
 Karbazol 796  
 Karbonsäuren 765  
 Karbonyl-o-aminophenol 795  
 Karbonyldiharnstoff 791  
 Karbostyryl 799  
 Karbothialdin 770  
 Karvakrolmethylenpiperidid 798  
 $\gamma$ -Ketobaldriansäure 766  
 Ketonalkohole 765  
 Ketondisulfone 772  
 Ketone 748, 757, 765  
 Ketosäuren 750, 766  
 Ketosen 765  
 Ketoxim 765  
 Koffein 754, 803  
 Kohlensäurediamid 790  
 Kohlenwasserstoffe 763  
 Kokain 800  
 Komenaminsäure 797  
 Komensäure 789  
 Koniin 798  
 Kresol 756, 776  
 Kresolmethylenpiperidid 798  
 Kresolsulfophthalein 783  
 Kresotinsäure 778  
 Krotonsäure 767  
 Kumninsäure 758, 774  
 Kuminursäure 778  
 Kymol 758, 774  
 Kynurensäure 800  
 Kynurin 799

## L

Lävulinsäure 766  
 Lävulose 748, 765



## M

Malonanilsäure 794  
 Malonsäure 766  
 Malonsäurenitril 770  
 Mandelsäure 750, 752, 779  
 Mannit 747, 748, 764  
 Mekonsäure 789  
 Menthen 758, 785  
 Menthol 757  
 Menthon 758  
 Meraptursäuren 761, 783  
 Mesitylen 758, 774  
 Mesitylensäure 774, 778  
 Mesitylsäure 774  
 Mesoweinsäure 767  
 Mesoxalsäure 767  
 Methenyldisulfone 772  
 Methoxyphenylalanin 792  
 Methylalanin 792  
 Methylamin 792  
 1-7-Methylamino-8-aminoxanthin 754  
 Methylaminobuttersäure 792  
 Methylaminoisobuttersäure 792  
 Methylchinolin 799  
 Methylcyanid 760, 770  
 5-Methyl-2-5-dioxyppyrimidin 802  
 Methylenblau 800  
 Methylenchlorid 768  
 Methylendiäthylsulfon 772  
 Methylendimethylsulfon 772  
 Methylenglykokoll 759, 792  
 Methylierung 761  
 Methylmercaptan 770  
 Methylphenylalanin 792  
 Methylphenyläther 776  
 Methylpiperidin 798  
 Methylpyridin 797  
 Methylpyridylammoniumhydroxyd 761, 797  
 Methylsulfouracil 802  
 Methylthiophen 789  
 4-Methyluracil 802  
 1-Methylxanthin 803  
 3-Methylxanthin 803  
 7-Methylxanthin 803  
 Milchsäure 752, 766  
 Monomethylaminobenzoessäure 754  
 Monomethylarsinsäure 804  
 Monomethylxanthin 754  
 Morphin 758, 800  
 Mukonsäure 749, 773

## N

Naphthalin 758  
 Naphthoesäure 758, 778  
 Naphthol 773, 776  
 $\beta$ -Naphthylbrenztraubensäure 780  
 Nerolin 777  
 Nikotinsäure 762, 797  
 Nitrobenzaldehyd 751, 758, 761, 784, 785  
 Nitrobenzylalkohol 773  
 Nitrobenzoessäure 758, 778, 784  
 Nitrobenzol 751, 758, 784  
 Nitrohippursäure 784  
 Nitrophenol 750, 756, 784  
 Nitrophenylpropionsäure 751, 785  
 Nitrotoluol 758, 773, 784  
 5-Nitouracil 802  
 Nitouracilkarbonsäure 802

## O

Oenanthol 750, 765  
 Oktylen 763  
 Ocin 756, 776  
 Ornithin 788  
 Ornithursäure 759, 779  
 Orthochinon 749  
 Oxalsäure 766  
 Oxalsäuredinitril 770  
 Oxalsäure 769  
 Oxamäthan 769  
 Oxamid 769  
 Oxaminsäure 769  
 Oxanilsäure 794  
 Oxyakridon 800  
 p-Oxyanisol 776  
 Oxyäthylsulfosäure 771  
 Oxyazobenzol 804  
 m-Oxybenzoessäure 756  
 p-Oxybenzoessäure 778  
 Oxybenzoessäuren 758  
 Oxybenzylalkohol 775  
 $\beta$ -Oxybuttersäure 766  
 Oxychinolin 799  
 Oxychinolinkarbonsäure 799, 800  
 Oxydation 748  
 Oxydiphenyl 753, 773, 774  
 Oxydiphenylbiuret 782  
 Oxydiphenylmethan 774  
 Oxyfettsäuren 766  
 o-Oxykarbanil 749, 754, 795  
 Oxykarbazol 796  
 3-Oxy-9-keto-hydroakridin 800

Oxyketone 756, 777  
 Oxyphenacetursäure 779  
 p-Oxyphenetol 776  
 p-Oxyphenetolglukuronsäure 777  
 Oxyphenon 778  
 p-Oxyphenyl- $\alpha$ -aminopropionsäure 749, 792  
 p-Oxyphenyläthylamin 796  
 p-Oxyphenyläthylmethylamin 796  
 p-Oxyphenyläthylmethylamin 796  
 p-Oxyphenylbrenztraubensäure 760  
 8-Oxy-2-phenylchinolin-4-karbonsäure 800  
 Oxyphenylessigsäure 779  
 Oxyphenylhydrazin 804  
 o-Oxyphenylkarbaminsäure 754  
 p-Oxyphenylmilchsäure 760  
 Oxyphenylpropionsäure 779  
 Oxypropiofenon 778  
 Oxypyridinursäure 800  
 Oxypyrondikarbonsäure 789  
 Oxypyronmonokarbonsäure 789  
 Oxyssäuren 752  
 Oxytetrahydroäthylchinolin 799  
 Oxytetrahydromethylchinolin 799  
 $\alpha$ -Oxyuvitinsäure 781

## P

Päonol 756, 778  
 Papaverin 800  
 Parabansäure 769  
 Paraldehyd 764  
 Paraxanthin 803  
 Pental 763  
 Pentamethylendiamin 795  
 Pentosen 748  
 Phenacetessigsäure 779  
 Phenacetglutamin 779  
 Phenacetin 755, 795  
 Phenacetinkarbonsäure 794  
 Phenacetornithursäure 779  
 Phenacetursäure 779, 780, 784  
 Phenacetylglutaminharnstoff 779  
 Phenanthren 758, 773  
 Phenanthrol 773  
 Phenetidin 758  
 Phenetol 758, 776  
 Phenol 748, 749, 756, 773, 775  
 Phenoläther 776  
 Phenolphthalein 782  
 Phenolsulfosäure 757, 776

Phenylacetat 782  
 Phenylacetnitril 759  
 Phenylacetylaminocessigsäure 761, 784  
 $\beta$ -Phenylakrylsäure 752, 779, 781  
 Phenylalanin 749, 755, 760, 792  
 Phenyl- $\alpha$ -aminobuttersäure 753, 761  
 Phenylaminoessigsäure 752, 759, 761, 791, 793  
 Phenyl- $\alpha$ -aminopropionsäure 749, 759, 792  
 Phenylätherschwefelsäure 782  
 Phenyläthylalkohol 753  
 Phenyläthylamin 753, 755  
 Phenyläthylschwefelsäure 775  
 Phenylbaldriansäure 780  
 Phenylbrenztraubensäure 756, 760, 780  
 Phenylbuttersäure 780  
 2-Phenylchinolin-4-karbonsäure 799  
 Phenylendiamin 796  
 Phenylessigsäure 759, 779  
 Phenylglukosazon 804  
 Phenylglycin 776, 794  
 Phenylglykolsäure 752, 779  
 Phenylglykolursäure 779  
 Phenylglyoxyssäure 750  
 Phenylharnstoff 790  
 Phenylhydrazin 804  
 Phenylhydroxylamin 804  
 Phenylisokrotonsäure 780, 781  
 Phenyl- $\alpha$ -ketobuttersäure 753, 760, 780  
 Phenylketopropionsäure 780  
 Phenylmethylpyrazolon 801  
 Phenylmilchsäure 750, 752, 760, 780  
 Phenyl- $\alpha$ -oxybuttersäure 760  
 Phenyl- $\beta$ -oxypropionsäure 779  
 Phenylparakonsäure 780  
 Phenylpropionsäure 779  
 Phenylurethan 791, 794  
 Phenylvaleriansäure 780  
 Phosphorsäurediphenylester 752  
 Phosphorsäuretriphenylester 752  
 Phosphorverbindungen 804  
 Phthalimid 782  
 Phthalsäure 782  
 Pikolin 797  
 $\alpha$ -Pikolinsäure 759  
 Pikraminsäure 751, 784  
 Pikrinsäure 751, 784  
 Pinakon 764  
 Pinen 758, 785  
 Pipekolin 798  
 Piperazin 801

-Piperidin 798  
 $\alpha$ -Piperidinkarbonsäure 798  
 Piperonal 775  
 Piperonylsäure 781  
 Propionitril 760, 770  
 Propylbenzol 758, 773  
 Propylenglykol 764  
 Propylpiperidin 798  
 Protokatechualdehyd 775  
 Prokatechusäure 757, 780  
 Pseudoharnsäure 803  
 Purinkörper 803  
 Pyramidon 754, 759, 801  
 Pyridin 761, 797  
 $\alpha$ -Pyridinkarbonsäure 759  
 $\beta$ -Pyridinkarbonsäure 762, 797  
 $\alpha$ -Pyridinsäure 797  
 Pyrogallol 756, 776  
 Pyromukornithursäure 788  
 Pyromukursäure 787  
 Pyrrol 796  
 $\alpha$ -Pyrrolkarbonsäure 797

## Q

Quecksilberäthylverbindungen 805  
 Quecksilbermethylverbindungen 805  
 Quercit 764

## R

Reduktion 750  
 Resacetophenon 756, 778  
 Resorcin 776  
 Rhodanwasserstoffsäure 760, 771  
 Rubazonsäure 754, 801

## S

Sabinen 785  
 Sabinol 757  
 Saccharin 785  
 Safröl 777  
 Saligenin 775  
 Salizylacetat 782  
 Salizylaldehyd 775  
 Salizylamid 782  
 Salizylphenon 778  
 Salizylresorcin 778  
 Salizylsäure 778  
 Salizylsäureamid 757  
 Salizyläthylester 781  
 Salizylsäuremethylester 757, 781  
 Salizylsäurephenolester 752, 781  
 Salizylursäure 778

Salol 752, 781  
 Santonin 787  
 Sarkosin 759, 792  
 Säureamide 769, 782  
 Schwefelharnstoff 771  
 Schwefelige Säure 750  
 Schwefelkohlenstoff 771  
 Schwefelsäure 750, 756  
 Schwefelsäuremorphinester 752  
 Selenige Säure 750, 762  
 Selensäure 750  
 Skatol 797  
 Skatoxyl 797  
 Sorbit 748, 764  
 Styrol 774  
 Succinimid 769  
 Succinylnitril 770  
 Sulfanilsäure 760  
 Sulfoxyankalium 761  
 Sulfoessigsäure 771  
 Sulfonal 772  
 Sulfofluorescein 783  
 Sulfokarbaminsäure 760  
 Sulfhydrierung 760  
 Sulfhydryl 756

## T

Tannin 750, 760, 771, 781  
 Tartronsäure 767  
 Taurin 755, 772  
 Taurokarbaminsäure 772  
 Tellurige Säure 755, 762  
 Tellursäure 750  
 Terpenalkohole 785  
 Terpene 785  
 Terpenketone 757, 785  
 Tetraäthylphosphoniumjodid 804  
 Tetrachlorkohlenstoff 768  
 Tetrachlorchinon 782  
 Tetraiodpyrrol 797, 800  
 Tetramethyldiamin 795  
 Tetramethylthioninchlorid 800  
 Thallin 799  
 Theobromin 754, 803  
 Theophyllin 754, 803  
 Thialdin 770  
 Thioaldehyd 770  
 Thioschwefelsäure 771  
 Thocycansäure 771  
 Thioglykolsäure 770  
 Thioharnstoff 762

Thikarbaminsäureäthylester 771  
 Thiophen 789  
 Thiophenaldehyd 789  
 Thiophenkarbonsäure 759  
 Thiophensäure 789  
 Thiopyrin 801  
 Thiosinamin 762  
 Thiourethan 771  
 Thujon 757  
 Thymin 802  
 Thymohydrochinon 776  
 Thymol 756, 776  
 Thymolaldehyd 775  
 Thymolalkohol 775  
 Thymolalkoholpiperidid 798  
 Thymolmethylenmethylpiperidid 798  
 Thymotinpiperidid 798  
 Thymotinsäure 775  
 Toluidin 794  
 Toluol 755, 758, 773  
 Tolursäure 774  
 Toluylendiamin 796  
 Toluylsäure 758, 774, 778  
 Toluylursäure 778  
 Tolyhydrochinon 782  
 Traubensäure 767  
 Tribrombenzoesäureglyzerin 751  
 2-4-5-Triamino-6-oxypyrimidin 802  
 Tribromphenol 783  
 Trichloraldehyd 763  
 Trichloräthylalkohol 750, 768  
 Trichloräthylidenacetophenon 762, 778  
 Trichlorbuttersäure 768  
 Trichlorbutylalkohol 750, 768  
 Trichlorchinon 782  
 Trichlor-p-phenylphosphat 782  
 Trigonellin 762  
 Trimethylamin 790  
 Trimethyläthylen 763  
 Trimethylbenzol 774  
 Trimethylglykokoll 792  
 Trimethylkarbinol 763  
 p-Trimethylphenolammonium 762, 793

1-3-7-Trimethylxanthin 754, 803  
 Trinitrophenol 751, 784  
 Trioxybenzophenon 778  
 Triphenylarsinoxychlorid 804  
 Triphenylphosphat 782  
 Trisalizylglyzerid 751  
 Trithioaldehyd 770  
 Tyrosin 749, 755, 759, 792  
 Tyrosinäthylester 782

## U

Unterschwefelige Säure 761  
 Uracil 801  
 Uraminoantipyrim 801  
 Uraminobenzoesäure 760  
 Uraminosalizylsäure 760  
 Uraminosäuren 759  
 Ureide 759  
 Ureidomethylglykokoll 759  
 Urochloralsäure 758  
 Urokarbaminsäureamid 769  
 Urotropin 795

## V

Vanillin 758, 775  
 Vanillinsäure 757, 781  
 Veratrinsäure 757  
 Veratrumsäure 781

## W

Weinsäure 767

## X

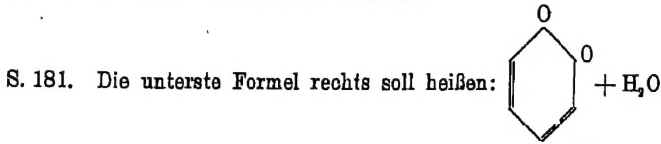
Xanthin 803  
 Xanthogensäure 771  
 Xanthon 790  
 Xylol 758, 774

## Z

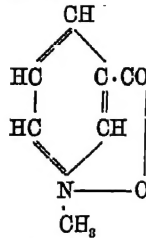
Zimtsäure 752, 779, 781  
 Zinnäthylverbindungen 805  
 Zitronensäure 767  
 Zuckersäure 767  
 Zyklohexan 785  
 Zyklohexanon 785

## Berichtigungen.

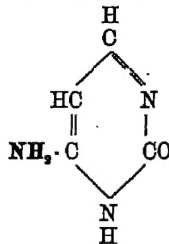
- S. 64. 8. Linie von unten soll heißen: Z. B. wirkt d-Hyoscyamin stärker . . . als l-Hyoscyamin, . . .  
 S. 74. 3. alinea soll heißen: Leitungsfähigkeit (nicht Leistungsfähigkeit).  
 S. 100. Fußnote 2 soll heißen: (S) 473 nicht 73.  
 S. 152. Fußnote 1 soll heißen: s. S. 151.



- S. 211. Die zweitunterste Formel soll heißen:  $\text{C}_6\text{H}_4 \begin{cases} \text{OH} \\ \text{COO} \cdot \text{C}_6\text{H}_5 \end{cases}$   
 S. 215. In der Amarinformel ist die Doppelbindung zwischen der NH- und CH-gruppe durch eine einfache zu ersetzen.  
 S. 290. 13. Linie von oben soll heißen: Alkamin, nicht Alkylamin.  
 S. 340. 15. Linie von unten soll heißen beim Wort Frosch: 1) nicht: 2).  
 S. 437. 2. Formel von unten soll heißen:



- S. 515. Vorletzte Linie soll heißen: Benzoyl- $\beta$ -oxytetramethylpyrrolidin.  
 S. 542. In der Cinchoninformel ist die CH<sub>3</sub>-O-gruppe am Chinolinkern zu streichen.  
 S. 630. Letzte Formel rechts unten soll heißen:



- S. 651. Zweite Linie der Fußnote 2 soll heißen: (S.) 361 statt 485.

**Grundriss der Pharmakochemie**

von Professor Dr. O. A. Oesterle. . . . . Geb. 36.—

**Lehrbuch der Cellulosechemie** von Dr. Ing. Emil Heuser, Professor

der Cellulosechemie an der Technischen Hochschule zu Darmstadt.

Für Studierende an technischen Hochschulen und Universitäten sowie

für Cellulose-Fachleute. Mit 3 Textabb. Zweite Auflage. Geb. 9.—

**Über Bestimmungsmethoden der Zellulose**

von Dr.-Ing. Max Renker. Zweite, verbesserte Auflage. Geh. 6.—

**Chemie der Fette, Lipoiden und Wachstumsarten** von Dr. W. Glikin.

Mit 101 Textabbildungen. 2 Bände. Geh. 108.—

Erster Band: Allgemeine, physikalische, physiologische und analytische Chemie der Fette, Lipoiden und Wachstumsarten.

Zweiter Band: Beschreibung, Darstellung und Untersuchung der natürlichen Fette, Öle und Wachstumsarten sowie der chemisch-technischen Fettprodukte.

**Leitfaden der graphischen Chemie.** Erläuterung einiger wichtiger

Schulbeispiele mit 5 zusammenlegbaren Raummodellen und 5 Textfiguren von Prof. Dr. R. Kremann.

In Mappe 9.—

**Anleitung zu den analytisch-chemischen Übungen für**

**Anfänger.** Zusammenfassung des bisherigen Lehrganges am Chemischen Institut der Universität Graz von Prof. Dr. R. Kremann und Mag.-Pharm. K. Kaas. Zweite, neubearb. Auflage. Geb. 6.—

**Verlag von Gebrüder Borntraeger in Berlin W 35**

---

**Die Glykoside.** Chemische Monographie der Pflanzenglykoside nebst systematischer Darstellung der künstlichen Glykoside von **Dr. J. J. L. van Rijn**, Direktor der Reichsversuchsstation in Maastricht. Geb. 18,—

**Die Gerbstoffe.** Botanisch-chemische Monographie der Tannoide von **Dr. J. Dekker**, Direktor des Kolonialmuseum in Haarlem. Geb. 45,—

**Chemie der Pflanzenzelle** von **Prof. Dr. Viktor Grafe**, Dozent an der Akademie der Brauindustrie in Wien. Geb. 19,50

**Chemie der Pflanzenstoffe** von **Dr. Georg Trier**, Privatdozenten der Eidgen. Technischen Hochschule in Zürich. Geb. 32,40

**Analytische Chemie der Pflanzenalkaloide.** Ein Hilfsbuch für Chemiker, Apotheker, Physiologen von **Prof. Dr. H. Brauer**. Geb. 24,—

**Anleitung zum Nachweis, zur Trennung und Bestimmung der reinen und aus Glukosiden usw. erhaltenen Mono-saccharide und Aldehydsäuren** (l-Arabinose, d-Xylose, l-Rhamnose, Fukose, d-Glukose, d-Mannose, d-Galaktose, d-Fruktose, d-Glukuronsäure, d-Galakturonsäure und Aldehydschleimsäure) nach experimentellen Untersuchungen von **Dr. A. W. van der Haar**. Mit 14 Textfiguren und 10 Tabellen. Geb. 16,50

**Untersuchungen über Echtfärbung der Zellkerne mit künstlichen Beizenfarbstoffen und die Theorie des histologischen Färbeprozesses mit gelösten Lacken** von **Professor Dr. Siegfried Becher**, Direktor des Zoologischen Institutes der Universität Rostock. Geb. 16,50

---

**Ausführliche Verlagsverzeichnisse kostenfrei**

**Gesammelte Abhandlungen zur Kenntnis der Kohle.**

Herausgegeben von Geh. Regierungsrat Professor Dr. Franz Fischer,  
Direktor des Kaiser-Wilhelm-Institutes für Kohlenforschung in  
Mülheim-Ruhr. Mit zahlreichen Textabbildungen und Tafeln.

Band I: umfassend die Arbeiten der Jahre 1915/16	Geb. 30,—
„ II: „ „ „ des Jahres 1917	„ 30,—
„ III: „ „ „ „ „ 1918	„ 30,—
„ IV: „ „ „ „ „ 1919	„ 30,—
„ V: „ „ „ „ „ 1920	„ 45,—
„ VI: „ „ „ „ „ 1921	„ 45,—
nebst Register für die Bände I—VI	„ 45,—

**Die Umwandlung der Kohle in Öle** (Band II der Chemie  
der Kohle) von Geh. Regierungsrat Professor Dr. Franz Fischer,  
Vorstand des Kaiser-Wilhelm-Instituts für Kohlenforschung in  
Mülheim-Ruhr. Mit 72 Textabbildungen (VIII u. 367 S.) 1924.  
Geb. 11,70

**Über die Mineralölgewinnung bei der Destillation und  
Vergasung der Kohlen** von Geh. Regierungsrat Professor Dr.  
Fr. Fischer, Direktor des Kaiser-Wilhelm-Instituts für Kohlen-  
forschung in Mülheim-Ruhr. Mit 2 Textabbildungen. Geb. 3,—

**Mitteilungen aus dem Schlesischen Kohlenforschungs-  
institut der Kaiser-Wilhelm-Gesellschaft in Breslau.**  
Herausgegeben von Professor Dr. Fritz Hofmann. Erster Band.  
Geb. 12,—